

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

THÈSE

N°

1008

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

DUFLOUX Christian

Né le 7 mai 1930, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

1959

LES

PROGESTATIFS-RETARD

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE DEUX ESTERS
DE L'ÉTHINYL-NOR-TESTOSTÉRONE
ET DE L'HYDROXY-PROGESTÉRONE

Président, M. LACOMME, Professeur

PARIS

JOUVE, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1959

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : DUFLOUX

Prénom : Christian

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

DUFLOUX (Christian). — Les Progestatifs-Retard. Etude expérimentale de deux esters de l'éthinyl-nor-testostérone et de l'hydroxy-progestérone. — *Paris, Jouve, édit. 1959, in-8°, 54 p.*

(Th. Méd. (Et.), Paris, 1959, N°).

2

DUFLOUX (Christian). — Les Progestatifs-Retard. Etude expérimentale de deux esters de l'éthinyl-nor-testostérone et de l'hydroxy-progestérone. — *Paris, Jouve, édit., 1959, in-8°, 54 p.*

(Th. Méd. (Et.), Paris, 1959, N°).

3

DUFLOUX (Christian). — Les Progestatifs-Retard. Etude expérimentale de deux esters de l'éthinyl-nor-testostérone et de l'hydroxy-progestérone. — *Paris, Jouve, édit., 1959, in-8°, 54 p.*

(Th. Méd. (Et.), Paris, 1959, N°).

4

DUFLOUX (Christian). — Les Progestatifs-Retard. Etude expérimentale de deux esters de l'éthinyl-nor-testostérone et de l'hydroxy-progestérone. — *Paris, Jouve, édit., 1959, in-8°, 54 p.*

(Th. Méd. (Et.), Paris, 1959, N°).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

DUFLOUX Christian

Né le 7 mai 1930, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

1959

LES
PROGESTATIFS-RETARD

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE DEUX ESTERS
DE L'ÉTHINYL-NOR-TESTOSTÉRONE
ET DE L'HYDROXY-PROGESTÉRONE

Président, M. LACOMME, Professeur

PARIS
JOUVE, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1959



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Aubin (A.), Benard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN.....	Léon BINET Membre de l'Institut
ASSESEUR.....	Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports ..	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Institut Gustave Reussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales	QUENU (J.)
{ Beaujon	MENEGAUX (G.)
{ Cochin	GOSSET (J.)
{ Hôtel-Dieu	MOULONGUET (P.)
{ Saint-Antoine	
{ Salpêtrière	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin) ..	MERLE-D'AUBIGNÉ
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis) ..	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne) ..	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
	GENNES (L. de)
Cliniques médicales	JUSTIN-BESANÇON (L.)
{ Broussais	BARIETY (M.)
{ Cochin	SOULIÉ (P.)
{ Hôtel-Dieu	DREYFUS (G.)
{ Lariboisière	KOURILSKY (R.)
{ Pitié	
{ St-Antoine	
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR-VALLERY-RADOT
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de Neuro-Chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	N...
{ Baudelocque	VARANGOT (J.)
{ Port-Royal	RENARD (G.)
{ Tarnier	AUBRY (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	MARIE (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	BERNARD (E.)
Clinique de Pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MICHAUX (L.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	LELONG (M.)
Clinique de psychiatrie infantile (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique de Puériculture (St-Vincent-de-Paul)	DECHAUME (M.)
Clinique de Rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ...	SENEQUE (J.)
Clinique stomatologique	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	FEY (M.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	DJOURNO (A.)
Clinique urologique (Cochin)	
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	

MM.

Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Hygiène clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÉGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (chaire à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS ET AGRÉGÉS

MM.

Anatomie..	{ CABROL (C.)
	{ COUINAUD (C.)
	{ OLIVIER (G.)
	{ GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle})
Anatomie pathologique....	{ (pr. s. ch.)
	{ BUSSER (F.)
	{ GOUYGOU (Ch.)
	{ ORCEL (F.)
	{ PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	{ VOURCH (G.)
Bactériologie	{ NEVOT (A.) (pr. s. ch.)
	{ BARBIER (P.)
	{ CHRISTOL (D.)
	{ TOURNIER (P.)
Biochimie médicale..	{ DESGREZ (pr. s. ch.)
	{ POLONOVSKI (J.) (m. conf.)
	{ SCHAPIRA (G.) (m. conf.)
Biologie médicale..	{ BOURLIÈRE (F.) (m. conf.)
Carcinologie	{ DENOIX (P.)
	{ MATHE (G.)
Dermato-syphiligraphie....	DUPERRAT (B.)
Electro-radiologie..	LEDoux-LEBARD (G.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.)
	{ DAUSSET (J.)
Histologie..	{ COUJARD (R.) pr. s. ch.
	{ MAROIS (M.)
	{ RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène..	{ BOYER (J.) pr. s. ch.
	{ CORRE-HURST (M ^{me} L.)
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.)
	{ DUPONT (V.)

MM.

Médecine	{ DEROBERT (L.) pr. s. ch.
légale ...	{ HADENGUE (A.)
	{ FOURNIER (E.)
	{ GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-Chirurgie ...	LHERMITTE (F.)
Neurologie	{ DAVID (M.)
	{ GRANJON (A.)
	{ HERVET (E.)
	{ LE LORIER (G.)
Obstétrique	{ MORIN (P.)
	{ MUSSET (R.)
	{ ROBEY (M.)
	{ THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie ...	BREGEAT (P.)
	SARSAUX (H.)
Orthopédie	{ JUDET (R.)
	{ RAMADIER (J.)
Oto-rhinolaryngologie	{ DEBAIN (J.)
Parasitologie	BRUMPT (L. C.) pr. s. ch.
	CHABAUD (A.)
	BARCAT (J.)
	BINET (J. P.)
	CAUCHOIX (J.)
	CHATELIN (C. L.)
	DUBOST (Ch.)
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
Pathologie chirurgicale	{ FLABEAU (F.)
	{ GERMAIN (A.)
	{ LAURENCE (G.) agr. perm.
	{ LORTAT-JACOB (J. L.)
	{ LOYGUE (J.)
	MERCADIER
	PERROTIN (J.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)

	MM.		MM.
Pathologie exo- tique	SCHNEIDER (J.)	Pédiatrie - puéri- culture	{ JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) OLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pathologie expé- rimentale	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LOEPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHET (G.) AUSSANAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)	Pharmacologie	{ LEVY (M ^{lle}) pr. s. ch. BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Pathologie médi- cale		Physiologie	{ PARROT (J.) pr. s. ch. DEJOURS (P.)
		Physique médic.	GUGEROT (L.) m. conf.
		Pneumo-phtisio- logie	KREIS (B.)
		Psychiatrie	PICHOT (P.)
		Psychiatrie in- fantile	DUCHE (D.)
		Rhumatologie	DELBARRE (F.)
		Stomatologie	{ CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me}) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
		Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

Clinique chirurgi- cale	{ ABOULKER (P.) AMELINE (A.) HUGUIER (J.) LEGER (K.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J. M.) HAGUENEAU (J) pr. s. ch. BOUDIN (G.) CONTE (M.) DOMART (A.) MILLIEZ (P.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFRY (S.) TURIAF (J.)	Clinique Neuro- rhumatologique.	SÈZE (S. de)
		Clinique obstétri- cale	{ GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MAYER (M.) MERGER (R.) RAVINA (J.) DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique médicale		Clinique ophtal- mologique	OFFRET (G.)
		Clinique oto-rhi- no-laryngolog.	MADURO (R.)
		Clinique pédiatri- que et puéricul- ture	LAPLANE (R.)
		Clinique psychia- trique	BARUK (H.)
		Clinique urolog.	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.) pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté	LENA (J.)
Secrétaires	{ M ^{me} BEURLAND (H.) M ^{lle} CHAINTREUIL (G.) M ^{lle} HURE (A.)
Conservateur chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	{ M ^{lle} DUMAITRE (P.) GOIGNON (A. M.) M ^{me} CONTET (J.) M ^{lle} LAURENT (H.) LENOIR (G.) QUIEVEREUX (E.)
Bibliothécaires	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LACOMME

Professeur de Clinique Obstétricale
Membre de l'Académie de Médecine

qui m'a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. ROBEY

Professeur Agrégé à la Faculté
Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux
Chef de Service à la Maternité de l'Hôpital Bichat

qui a inspiré et surveillé incessamment ce travail. En témoignage de ma vive reconnaissance et de mon respectueux attachement, pour l'enseignement qu'il m'a prodigué pendant trois années.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. SIMONNET

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
Membre de l'Académie de Médecine

*qui a bien voulu me faire bénéficier de ses
précieux conseils et m'a toujours témoigné une
bienveillante sollicitude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L. BUGNARD

Directeur de l'Institut National d'Hygiène

*en respectueux remerciement pour m'avoir
permis d'effectuer ce travail au Laboratoire
de la Maternité de l'Hôpital Bichat.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. THOYER-ROZAT

Professeur Agrégé à la Faculté
Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux
Chef de Service à la Maternité de l'Hôpital Beaujon

en respectueux remerciement pour l'enseignement dont il a bien voulu me faire bénéficier.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. GIRAUD

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux

*en remerciement des travaux qu'il a bien
voulu me confier et de l'enseignement bienveil-
lant que j'ai toujours trouvé auprès de lui.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. PIAUX

Chef de Laboratoire à la Maternité de l'Hôpital Bichat.

qui a guidé et surveillé ce travail. En témoignage de mon profond attachement pour avoir inlassablement accepté de me faire bénéficier de son érudition en endocrinologie génitale.

A MES PARENTS

A MES AMIS

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
I. — INTRODUCTION	1
II. — BASES PHYSIOLOGIQUES. ORDRE DE GRANDEUR DES DOSES ACTIVES DE PROGESTÉRONNE	3
III. — SOLUTIONS PROPOSÉES DANS LE BUT DE MAINTENIR UNE ACTION PROGESTATIVE	10
IV. — LES PROGESTATIFS-RETARD	16
V. — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'ACTION PROGESTATIVE DE L'ENANTATE D'ÉTHINYL-NOR-TESTOSTÉRONNE ET DU CAPROATE D'HYDROXY-PROGESTÉRONNE	22
VI. — RECHERCHE D'UNE ACTIVITÉ ANDROGÈNE ÉVENTUELLE DE CES DEUX CORPS	38
VII. — CONCLUSIONS	43
VIII. — BIBLIOGRAPHIE	45

I

INTRODUCTION

On a établi depuis longtemps la posologie de la progestérone en cherchant quelles étaient les doses d'hormone nécessaires pour obtenir, chez la femme castrée non hystérectomisée, un aspect de la muqueuse utérine identique à celui que l'on observe spontanément dans la deuxième partie du cycle menstruel chez la femme en période d'activité génitale. Les travaux ultérieurs ont seulement montré que la dose de progestérone indispensable pour reproduire l'aspect progestatif typique de l'endomètre était légèrement supérieure à celle proposée par Kaufmann et Clauberg dans leurs tentatives initiales de cycles artificiels.

Mais la progestérone administrée sous forme huileuse en injection intra-musculaire, comme dans les expériences princeps, exerce une action dont la durée est fort limitée et il est nécessaire de répéter les injections avec une grande fréquence pour maintenir une imprégnation hormonale constante. Aussi l'emploi de cette hormone, difficilement accepté parfois en pratique gynécologique, devient-il franchement impossible en pratique obstétricale où la thérapeutique doit être poursuivie pendant plusieurs mois.

On a donc cherché à tourner la difficulté en ayant successivement recours à l'implantation de pellets, à l'injection de solutions micro-cristallines ou d'émulsions — retard, à l'administration de principes actifs par voie orale et plus récemment à l'injection d'esters dits « progestatifs-retard » dont les principaux sont l'œnantate d'éthinyl-nor-testostérone et le caproate d'hydroxy-progestérone synthétisés par Junkmann.

L'emploi des progestatifs-retard apporte une solution intéressante au problème. Avant de les introduire en thérapeutique, il

(1) Travail du Laboratoire de la Maternité de l'Hôpital Bichat (Professeur Agrégé M. Robey), subventionné par l'Institut National d'Hygiène (Professeur L. Bugnard).

convenait toutefois de préciser si l'activité de ces esters est effectivement progestative, si cette activité progestative est effectivement retard et s'il n'existe aucune action androgène associée qui contre-indique leur emploi comme dans le cas de la prègnè-ninolone. Ce sont ces trois points que nous avons successivement étudiés du point de vue expérimental.

II

BASES PHYSIOLOGIQUES

Ordre de Grandeur des Doses Actives de Progestérone

Le rôle endocrinien du corps jaune a été entrevu bien avant celui du follicule de de Graaf puisque l'on a remarqué, dès le début du siècle, que la présence du corps jaune est nécessaire au maintien de la gestation et conditionne la réaction déciduale du stroma de l'endomètre.

En 1907, Bouin et Ancel ont démontré de façon magistrale que le corps jaune détermine la transformation de la muqueuse utérine observée après l'ovulation chez la lapine couverte par un mâle vasectomisé (9).

En 1929 Corner et Allen ont réussi à obtenir des extraits purifiés qui permettent de reproduire cette action et donnent le nom de Progestine au principe actif qu'ils contiennent (15).

En 1934 Butenandt a établi la structure chimique de la progestérone et réalisé sa synthèse à partir du stigmastérol (10).

L'obtention de progestérone à l'état pur permet alors de rechercher l'ordre de grandeur des doses de cette hormone nécessaires pour reproduire les actions physiologiques successivement découvertes. La principale de ces actions est de provoquer les modifications caractéristiques de l'endomètre qui permettent d'obtenir la nidation de l'œuf s'il y a fécondation, et le maintien de la gestation.

Elle a été particulièrement étudiée chez la lapine en raison de son intérêt expérimental, et chez la femme, en raison de son intérêt pratique.

I. — Recherches chez l'animal

1^o *Animal non gravide.*

Les modifications observées chez la lapine furent très vite utilisées pour le dosage de la progestérone ou pour l'étude qualitative d'un corps dont on recherche l'activité progestative.

On sait que l'influence préalable de la folliculine est indispensable pour que l'hormone du corps jaune exerce son action ; l'endomètre doit d'abord être en état folliculinique pour subir ultérieurement la transformation progestative. Ainsi chez la lapine impubère ou chez la lapine castrée depuis dix jours au moins, la progestérone n'exerce aucune action sur la muqueuse utérine (Hisaw et Léonard) (81).

Trois tests ont été proposés pour définir la dose active de progestérone.

En 1929 Corner et Allen décrivent une « réaction utérine spéciale » sous l'influence de l'administration d'extraits de corps jaune chez la lapine adulte (15). La préparation folliculinique de l'endomètre est réalisé physiologiquement par l'accouplement qui stimule les follicules ; on castré l'animal 18 heures plus tard pour éviter la formation et l'activité sécrétoire du corps jaune. Ils adaptent cette réaction au dosage des extraits de corps jaune et proposent une unité physiologique d'activité progestative : l'unité Corner et Allen est la dose qui provoque, dans les conditions de l'essai, une réaction endométrale analogue à celle qui est observée le 7^e jour de la gestation normale chez la lapine. Des travaux ultérieurs, lorsque l'on a disposé de progestérone cristallisée, ont montré que la dose active est de l'ordre de 1 mg de progestérone. L'inconvénient majeur de cette réaction réside dans le fait que l'imprégnation folliculinique de l'endomètre, souvent variable, reste toujours imprécise.

Les réactions de Clauberg et de Mac Phail permettent d'obtenir, avec une quantité donnée de progestérone, des réponses fidèles, car, dans l'une et l'autre la préparation folliculinique de la muqueuse utérine répond à des normes précises.

Clauberg (12) en 1933 utilise des lapines immatures pesant 600 à 800 grammes qui ont reçu, pendant 8 jours, 10 unités souris d'œstrine par jour : ensuite il procède à l'administration de pro-

gestérone qu'il répartit en 5 injections journalières et recherche la même modification de l'endomètre que dans le test de Corner et Allen. La dose active correspondant à une unité Clauberg est de l'ordre de 1 mg de progestérone également.

Mac Phail (85), reprenant les tests de Corner et Allen et de Clauberg, décrit en 1934 une méthode semblable à la précédente, mais précise les doses optima d'œstrogènes nécessaires qui sont de 150 unités internationales d'œstrone réparties en 6 jours chez des lapines impubères pesant 750 à 950 g. Il a surtout le mérite d'établir un gradient de réponses, en publiant des micro-photographies reproduisant quatre stades successifs de prolifération de la muqueuse utérine. Le stade I montre des bourrelets mésométriaux épaissis, un épithélium cylindrique élevé, des invaginations glanduliformes profondes surtout au niveau des sillons qui séparent les bourrelets mésométriaux. Ce stade peut être obtenu avec une dose totale de 0,6 à 0,8 mg de progestérone. Dans les stades 2, 3, 4 les bourrelets sont de plus en plus profondément découpés par les invaginations tubuleuses épithéliales, ce qui constitue une image de dentelle de plus en plus marquée. Le stade 4 correspond à une dose totale de environ 2 mg de progestérone.

Deux points importants ressortent de ces travaux qui mettent en évidence l'activité progestative : tout d'abord il est nécessaire de réaliser une préparation de la muqueuse utérine par des injections de folliculine à des doses bien précises ; d'autre part il est obligatoire de fractionner les doses de progestérone en injections rapprochées et régulièrement espacées car, la durée d'action de cette hormone étant très brève, l'administration d'une dose totale unique ne produit, même sur un endomètre correctement préparé, qu'une très discrète transformation progestative.

2° *Animal Gravide.*

Dans un certain nombre d'espèces animales, dont la durée de la gestation est assez courte en général, la présence du corps jaune est indispensable pendant la gravidité pour assurer son maintien. La lapine en fournit un excellent exemple puisque le corps jaune est nécessaire jusqu'au terme et que son exérèse arrête la gestation dans les 48 heures (17, 21, 42). La rate est également classée dans ce groupe.

En 1930 Corner et Allen ont conduit la gestation jusqu'au terme

chez une lapine castrée 18 heures après le coït, par administration de corps jaune de truie (1).

Courrier et Kehl confirment ces résultats (27) et Courrier et ses collaborateurs précisent la dose de progestérone cristallisée nécessaire pour cette action de maintien de la gestation : avec 0,50 mg de progestérone par jour la grossesse s'interrompt ; avec 0,75 mg quelques embryons peuvent survivre mais des anomalies de développement sont fréquentes ; avec 3 mg la gestation est maintenue pendant 10 à 12 jours mais il est impossible de retarder la mise-bas plus longtemps ; avec 5 mg de progestérone par jour la gestation atteint son terme normal.

Ces résultats sont en accord avec les travaux de Corner et Allen (1), Pincus et Werthessen (94), Allen et Heckel (55) chez la lapine ; de Robson (106) chez la souris qui maintient la gestation avec 1 mg de progestérone par jour ; de Rotshild et Meyer chez la rate, animal qui, comme la lapine exige 5 mg de progestérone quotidienne (109).

Il est à noter que la prolongation des injections, à dose suffisante, après le terme, peut retarder considérablement la mise-bas, la mort fœtale survenant vers le 36^e jour chez la lapine.

II. — Recherches chez la femme

1^o *Femme Castrée non Hystérectomisée.*

Kaufmann a eu le mérite d'abandonner les méthodes peu précises de l'opothérapie sexuelle où l'on se contentait de faire réapparaître les règles chez des femmes en aménorrhée ; on ignorait ainsi complètement la signification des résultats. Il a montré qu'il fallait essayer de provoquer une menstruation artificielle chez les femmes castrées avec conservation utérine. Une première biopsie de l'endomètre permettait de vérifier l'état atrophique de la muqueuse avant l'institution du traitement et une seconde biopsie, pratiquée après traitement, permettait de constater le développement que l'on avait provoqué.

Dans ces conditions expérimentales, la progestérone n'agit, de même que chez la lapine, qu'après préparation de l'endomètre par la folliculine : il y a synergie de succession ; elle exerce une action très brève et la dose totale doit être répartie en fractions égales injectées fréquemment.

Kaufmann produisit ainsi les premières menstruations artificielles folliculo-lutéiniques et donna une posologie : après une préparation œstrogénique de 21 mg de benzoate d'œstradiol en 20 jours, il administre en une semaine 35 U.I. de progestine. Il donne également une seconde posologie : après 33 mg de benzoate d'œstradiol en 7 jours, 90 U.I. de progestine (66, 67).

Clauberg la même année (1933) administre, après une préparation folliculinique de 14 jours, 80 U.I. de progestine.

De nombreuses recherches sont ensuite rapportées : par Damm qui, après 20 mg de benzoate d'œstradiol en 14 jours utilise 20 U.I. de progestine ; par Kaufmann (1938) après 30 mg d'œstradiol en 16 jours, 60 mg de progestérone en 6 jours ; par Engelhardt qui utilise après avoir donné 28 mg de di-éthyl-stilbœstrol par voie buccale en 15 jours, 90 mg de progestérone en 8 jours (in 86) ; par Portes, Simonnet et Robey qui administrent après une préparation par 15 mg de benzoate d'œstradiol, 30 mg de progestérone (95).

D'autres auteurs ont recours de la même façon à une préparation folliculinique dans la première partie du cycle, mais associent également folliculine et progestérone dans la seconde phase :

Moricard (1936) après préparation par 35 mg de benzoate d'œstradiol en 18 jours administre 10 mg de benzoate d'œstradiol et 30 mg de progestérone en 10 jours. Portes et Varangot (1941) font une préparation avec 10 mg de benzoate d'œstradiol en 8 jours et utilisent 5 mg de benzoate d'œstradiol et 40 mg de progestérone étalés sur 8 jours (97).

Mais la plupart des auteurs précédents ont obtenu un état folliculo-lutéinique qui n'est pas comparable à l'état folliculo-lutéinique de type prémenstruel que l'on observe au cours d'un cycle ovulatoire normal. Les doses de progestérone, comprises entre 20 et 90 mg étaient beaucoup trop faibles pour produire un état folliculo-lutéinique typique et Moricard en 1942 (86) considère que des traitements réellement actifs nécessitent des doses infiniment plus élevées.

On peut en effet distinguer d'une façon très schématique deux états folliculo-lutéiniques suivant l'intensité d'action de la progestérone :

— l'un dit « stade sécrétoire précoce » (mais en fait retardé puisqu'observé en fin de cycle artificiel) correspond au stade dit

à glycogène massif (c'est ce qu'ont observé Kaufmann, Clauberg, Damm, Portes et Varangot) : l'épithélium glandulaire est le siège d'une très importante charge en glycogène qui se trouve réuni en amas à la base de chaque cellule dont le noyau devient médian. Les tubes sont arrondis et de petit diamètre.

— l'autre dit stade sécrétoire typique correspond au stade prémenstruel d'un cycle normal (seul Engelhardt aurait obtenu ce stade avec 90 mg) : au niveau de l'épithélium le noyau est redevenu basal, le glycogène, plus rare, est uniquement apical ; mais surtout la paroi des tubes glandulaires est soulevée par des épines conjonctives et l'on note la présence de nombreuses artères spiralées.

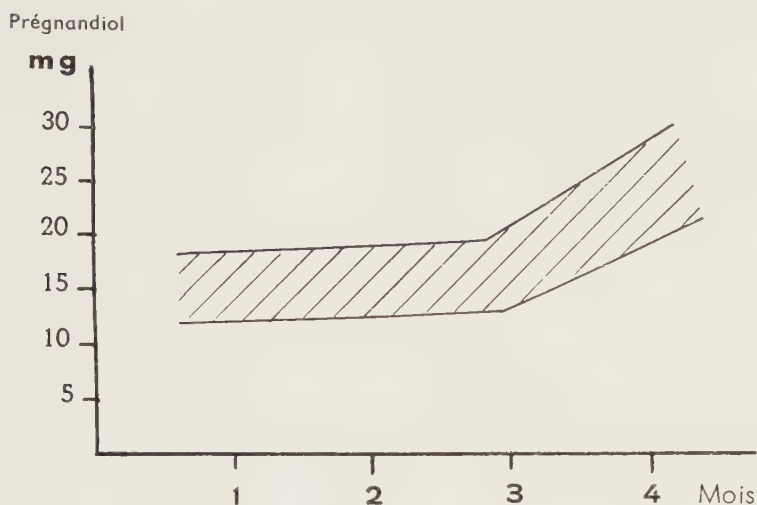
Sans que l'accord soit encore établi à ce sujet il semble que les doses de progestérone nécessaires pour produire ces états soient infiniment supérieures à ce que l'on admettait tout d'abord. Il faudrait pour obtenir un stade précoce 150 mg (Wied et coll.) (30, 133) et pour un stade sécrétoire typique avec épines conjonctives et artères spiralées 200 à 400 mg (Moricard) (86), 500 mg (Boschann) (6, 7, 8) ou 600 mg (Davis et Wied) (30).

Mais ces doses doivent être injectées en fractions régulièrement espacées : une injection unique de 500 mg de progestérone, dose pourtant considérable, n'entraîne pas de modification progestative appréciable par la biopsie de l'endomètre (Davis et Wied) (30).

2° *Chez la Femme Enceinte.*

Il est difficile de se faire une idée de la quantité nécessaire de progestérone, puisqu'il faudrait disposer de femmes gravides castrées précocément et rechercher la dose quotidienne nécessaire pour assurer le maintien de la grossesse. On peut en avoir indirectement une idée approximative en se basant sur les éliminations hormonales au début de la gestation. Mais le dosage du prégnandiol, forme d'élimination urinaire de la progestérone, donne seulement une idée imprécise de l'élaboration de cette hormone dans l'organisme gravide, puisqu'il ne représente qu'une fraction d'élimination estimée entre 20 et 30 %. En outre il ne permet nullement de préjuger de son origine ovarienne ou placentaire.

Quoiqu'il en soit la courbe d'élimination moyenne est la suivante dans les quatre premiers mois :



Ceci donne à penser que les doses quotidiennes de progestérone nécessaires pour le maintien de la gestation chez la femme sont, au début de la gestation, de l'ordre de 40 à 60 mg jusqu'à 3 mois, 60 à 80 mg vers le 4^e mois.

III

SOLUTIONS PROPOSÉES DANS LE BUT DE MAINTENIR UNE ACTION PROGESTATIVE

L'utilisation de la progestérone pure, en solution huileuse, est donc d'un emploi difficile dans le domaine pratique, puisque sa durée d'action varie de 24 à 48 heures. Il faudrait, au cours d'un cycle normal répéter les injections pendant une dizaine de jours, et pendant plusieurs mois dans les insuffisances lutéales de la gestation.

Pour obvier à cet inconvénient majeur différentes solutions ont été proposées.

I. *L'implantation de Pellets* permet d'obtenir avec presque toutes les hormones stéroïdes une action prolongée ; on sait en particulier que les implantations d'acétate de désoxycorticostérone et d'œstradiol exercent en général une action de longue durée. Mais, outre les difficultés inhérentes au mode d'administration, l'implantation de pellets suscite des critiques importantes. Le coefficient de résorption est variable d'un sujet à l'autre et leur utilisation fortement empirique. Leur emploi au cours du cycle est sans intérêt pratique puisque l'on recherche un effet éphémère et discontinu. Il est particulièrement illogique au cours de la gestation puisque les doses nécessaires par semaine sont déjà supérieures à celles des pellets communément implantés.

II. *Les Suspensions micro-cristallines et les émulsions* ne donnent pas davantage satisfaction. La durée d'action des suspensions micro-cristallines est essentiellement fonction de la dimension des cristaux qu'elles renferment. Leur emploi se heurte à certaines difficultés d'ordre pratique : difficultés d'aspiration, obturation de l'aiguille, douleur à l'injection. Mais surtout on observe de

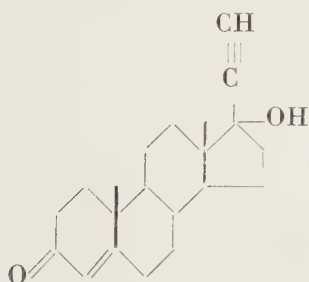
grandes variations d'activité qui peuvent être dûes à des phénomènes de recristallisation provoqués par les changements de température lors de la conservation des ampoules. Les émulsions, réalisées par le mélange d'un solvant aqueux et d'un solvant organique qui solubilise l'hormone, prêtent aux mêmes critiques de variabilité d'action, de nombreux facteurs modifiant la dimension des cristaux qui se forment au moment de l'injection.

III. *Les produits actifs par voie orale* ont permis d'obtenir des résultats plus intéressants.

On connaissait en 1937 l'activité progestative légère de certains dérivés de la testostérone : méthyl-testostérone et éthyl-testostérone (Klein et Parkes) (73). Inhoffen et Hohlweg, en 1938 (62), eurent l'idée d'ajouter à la testostérone un groupe éthinyl, comme on l'avait fait avec un grand succès pour l'œstradiol, et obtinrent ainsi la prégéninolone. Depuis cette date de nombreuses recherches ont été poursuivies sur l'activité progestative exercée par voie orale, par certains dérivés de la testostérone ou de la progestérone.

1^o) Dérivés de la Testostérone

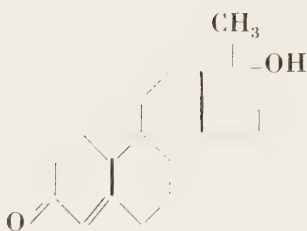
A. *La 17 alpha-éthinyll-testostérone* ou prégéninolone ou anhydro-hydroxy-progestérone a fait l'objet de très nombreuses études,



tant chez la femme (Zondeck et Rozin) (136), (Clauberg) (13), (Engelhardt) (36), (Hamblen) (49), (Lauterwein) (80)... etc. que chez l'animal (Inhoffen et Hohlweg) (62), (Emmens et Parkes) (34), (Courrier et Jost) (24).

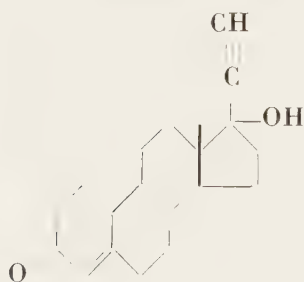
Son activité serait de deux à dix fois inférieure à celle de la progestérone par voie intra-musculaire. Son utilisation qui est pourtant grande, en raison de sa commercialisation étendue, n'est pas sans présenter certains inconvénients comme nous le verrons ultérieurement.

B. *La 17 alpha-méthyl-19-nor-testostérone*, appelée aussi méthyl-œstrénolone (17 alpha méthyl-4 œstrène-17 ol-3 one) est douée, chez la lapine d'un pouvoir progestatif égal ou supérieur à celui

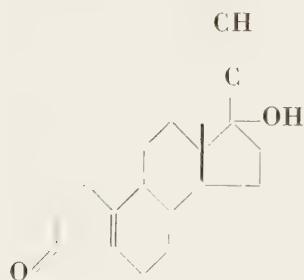


de la progestérone selon les cas (Pincus, Chang, Zarrow et coll.) (93). Chez la femme son activité se manifesterait avec de très faibles doses quotidiennes : 1 mg pour Ferin (40), doses que Netter et coll. (88) jugent très insuffisantes et multiplient par 10 ou par 20.

C. La 17 *alpha* éthynyl-19-nor-testostérone ou nor-prégnénolone, étudiée expérimentalement par Hertz, Tullner et Raffelt (56), Drill, Saunders et Edgreen (in 107), Pincus, Chang, Zarrow et



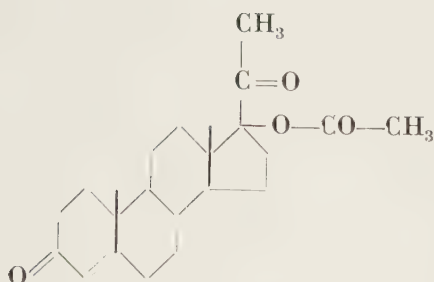
coll. (93) a surtout fait l'objet d'études cliniques. D'après Rock, Pincus, et Garcia (107, 108), Greenblatt (45), Hodgkinson et Igna (60), Knörr (75), Kaiser (65), Mac Ginty et Djerassi (84), Pots (99), Savi et Cigada (114), Waschke (131), Staemmler et Lautitzen (122), Swyer (123), Bishop (5) il semble que l'on puisse reconnaître à ce corps une activité progestative environ cinq fois supérieure à celle de la prégnénolone, ce qui la rendrait active, par voie orale, à une dose deux fois supérieure à celle de la progestérone. Pour la majorité de ces auteurs l'administration d'éthinyl-nor-testostérone est, dénuée d'effets secondaires.



D. La 17 *alpha* éthynyl (5-10) œstrénolone posséderait un pouvoir progestatif voisin de celui de la précédente (Rock, Garcia et Pincus) (107), (Pincus, Chang et Zarrow) (93), (Drill, Saunders et Edgreen) (in 107).

2°) Dérivés de la Progestérone

La 17 *alpha*-hydroxy-progestérone ne possède qu'un pouvoir progestatif entrêmement faible ainsi que le montrent les expéri-



mentations de Junkmann (64), Dalhanick, Holmstrom et Zarrow (112), Zarrow, Neher, Lazowasem et Salhanick (135).

Bien au contraire son ester acétique semble exercer une action progestative marquée, qui serait au moins double de celle de la prégéninolone selon Davis et Wied (31) ; mais les dérivés de l'hydroxy-progestérone actifs par voie orale ont seulement fait l'objet de recherches limitées.

3^e) Problème de l'Activité Androgène des Progestatifs Actifs par la Voie Orale

La plupart de ces principes sont des dérivés de la testostérone ; on pouvait a priori redouter que cette filiation interdise leur emploi chez la femme en raison de leurs effets secondaires. Les constatations récentes de Wilkins ont tout au moins montré la réalité du danger de masculinisation en ce qui concerne la prégéninolone, puisqu'il a observé un nombre important de malformations génito-urinaires chez des enfants de sexe féminin nées de femmes enceintes traitées par ce dérivé.

A. *La prégéninolone*, en dehors de ses propriétés progestatives, exerce à la fois une action œstrogène que l'on peut apprécier par la kératinisation vaginale chez la rate castrée (Emmens et Parkes) (34), et une action androgène (Courrier) (25), démontrée directement par les modifications des vésicules séminales et de la prostate du rat castré. Mais cette action androgène est insignifiante sur la crête du chapon, donnant à penser à Inhoffen et Hohlweg qu'il s'agissait d'un produit utilisable sans inconvénient chez la femme.

Le danger de ce principe a été mis en évidence par les modifications que l'on peut observer chez les fœtus issus de mères traitées par la prégéninolone pendant la gestation. On sait, depuis les expériences de Courrier et Jost (24, 26) que, sous l'influence de la prégéninolone, le maintien de la grossesse chez la lapine castrée peut s'accompagner de ce que Courrier appelle « une

flexion » dans le sens mâle des fœtus femelles. Une statistique récente de Wilkins (134) et les publications de Nillson (89) et de Hillman (58) semblent apporter dans le domaine clinique une confirmation à ce fait expérimental. Rapportant 21 cas de pseudo-hermaphrodisme d'origine extra-surrénalienne chez des petites filles, Wilkins constate que dans 15 cas les mères avaient reçu, pendant la grossesse, des doses de prégnéninolone variant de 40 à 320 mg par jour, pendant un délai variable, mais toujours assez long, de l'ordre de 4 à 8 mois. Ce traitement avait été institué dans le but de s'opposer à un avortement, soit à titre curatif, soit à titre prophylactique. Les modifications fœtales observées sont les mêmes que par administration d'androgènes : testostérone (Grunwaldt et Bates) (46), méthyl-testostérone (Hayles et Nolan) (53), méthyl-androstane-diol (Nellhaus) (87). Il semble donc bien établi que l'action androgène de la prégnéninolone constitue un inconvénient majeur à son administration, surtout chez la femme enceinte, même si le nombre de cas rapportés reste faible en regard de la grande utilisation qui est faite de ce progestatif actif par voie orale.

B. *La méthyl-œstrénolone* (ou 17 méthyl-19-nor-testostérone) semble de même exercer un pouvoir androgène qui n'est pas négligeable. Alors que certains s'opposent à cette manière de voir : Knörr (75), en considérant qu'aucun des dérivés éthyl-, méthyl-, ou éthinyl- de la nor-testostérone ne possède d'action androgène, Ferin qui administre, il est vrai, des doses très faibles de 1 à 12,5 mg par jour (38), Ferin et Vaneek (40), Netter et ses collaborateurs (88) ; d'autres au contraire, tels Overheek et de Visser (90) trouvent sur la vésicule séminale du rat impubère castré une modification identique à celle que provoque la méthyl-testostérone, opinion partagée dans le domaine expérimental par Mac Ginty et Djerassi (84) et, en clinique par Kaiser (65) qui considère que les modifications qu'il observe sur les frottis vaginaux sont le témoin d'une action androgène.

C. *La 17 éthinyl-19-nor-testostérone* ou nor-prégnéninolone, semble, pour la plupart des auteurs, exercer des effets plus discutables. Si Kaiser constate que les modifications observées dans les frottis vaginaux des femmes recevant cette hormone sont d'origine androgène (65) et si Tyler note des modifications du timbre de la voix

dans les mêmes conditions (in 108), d'autres auteurs nient tout effet virilisant de ce principe chez la femme, tels Greenblatt et Jungck (45) qui en administrent 20 à 40 mg par jour du 5^e au 26^e jour du cycle, Knörr qui utilise des doses de 20 mg par jour pendant 20 jours (75) et Rock qui emploie 10 et 20 mg par jour (107). Waschke, de son côté, n'observe non plus aucune action androgène (131).

Mac Ginty et Djerassi attribuent l'augmentation de poids des vésicules séminales qu'ils observent chez le rat, sans noter de modifications de celui de la prostate, à une action œstrogène, sans doute par contamination (17 éthinyl-œstradiol-3-méthyl-ether) (84).

Il est donc difficile de se faire une idée exacte d'une éventuelle action androgène, d'autant que Greenblatt qui, nous l'avons vu, nie toute action androgène de ce corps, signale avoir observé des modifications clitoridiennes importantes chez une petite fille dont la mère reçut 30 puis 40 mg par jour d'éthinyl-nor-testostérone du 4^e mois de la grossesse jusqu'au terme (45).

4^o) Les Progestatifs-Retard

L'estérification des stéroïdes de synthèse constitue, semble-t-il, la meilleure solution à la recherche d'une activité progestative prolongée.

Nous allons l'envisager dans un chapitre à part.

IV

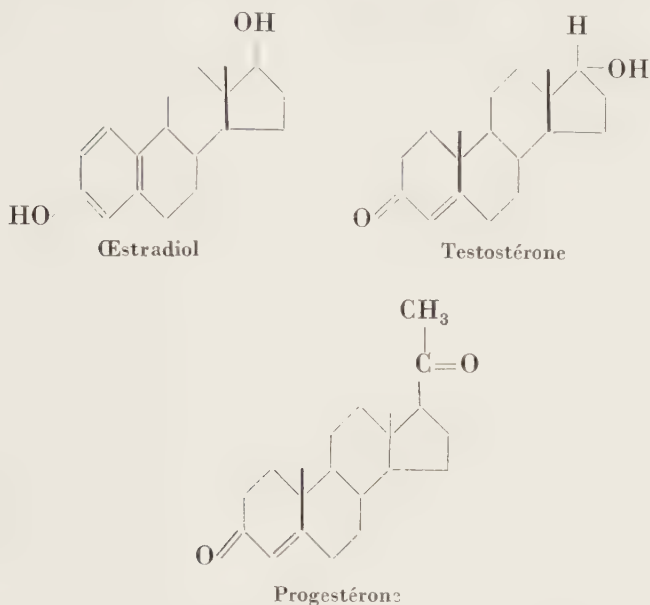
LES PROGESTATIFS-RETARD

Le principe de l'estérification des hormones stéroïdes est connu depuis longtemps ; on sait que l'estérification prolonge plus ou moins l'action de ces hormones et renforce dans une certaine mesure leur activité.

I. Les premières tentatives de mise au point d'*esters à action prolongée* ont été réalisées par Junkmann avec la testostérone (63). Cet auteur a montré qu'en réalisant l'estérification avec des acides gras on augmente la durée d'action de l'hormone, et ceci d'autant plus que l'on augmente le nombre d'atomes de Carbone que renferme l'acide gras. On trouve dans un ordre croissant d'activité retard les esters des acides acétique, propionique, butyrique, caproïque, œnantique, etc... On obtient également dans certaines limites une augmentation d'activité : c'est ainsi qu'appréciée sur l'augmentation du poids de la vésicule séminale du rat castré, une dose égale d'œnantate de testostérone est environ dix fois plus active que celle de l'acétate et cinq fois plus que celle du propionate ; mais on constate qu'en continuant à augmenter le nombre d'atomes de Carbone de la chaîne acide la prolongation de l'effet retard est obtenue au prix d'une baisse très nette de l'activité. Ainsi le caprylate de testostérone est moins actif que l'œnantate ; il convient donc de chercher un compromis entre l'activité et l'effet retard. On sait, dans cet ordre d'idées, l'utilisation qui est faite en pratique courante de l'œnantate et du cyclopentylpropionate de testostérone.

On a ensuite mis au point des esters à action prolongée de l'œstradiol et on connaît les propriétés du valérianate, de l'hexahydrobenzoate et du cyclopentylpropionate d'œstradiol qui sont utilisés en thérapeutique.

II. Il n'est malheureusement pas possible de préparer des esters de la progestérone, cette hormone di-cétonique ne possédant pas



de radical OH estérifiable, comme c'est le cas pour la testostérone et l'œstradiol.

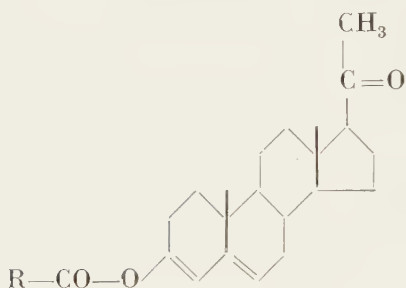
Pour obtenir des esters doués d'une activité progestative il est donc nécessaire de s'adresser à des stéroïdes progestatifs possédant au moins un radical OH ; on pouvait a priori envisager 3 solutions : l'emploi des formes énoliques de la progestérone, l'emploi de dérivés de la progestérone comme l'hydroxy-progestérone, enfin l'emploi de corps dont on connaissait par ailleurs les qualités progestatives. C'est le cas de certains dérivés de la testostérone dont nous avons vu l'activité par voie orale : éthinyl-testostérone et éthinyl-nor-testostérone.

1° Les esters énoliques de la progestérone

On sait qu'on appelle émol le corps obtenu en remplaçant par le radical OH l'atome d'hydrogène porté par un atome de Carbone éthylénique :



Certaines cétones cycliques (cyclanones) et en particulier la progestérone, peuvent donner des dérivés énoliques ; la plupart de ces énols sont inconnus à l'état libre parce que, instables, ils se transposent immédiatement, lorsque l'on cherche à les préparer, en leurs cétones isomères ; mais on leur connaît des dérivés tels que les énolates de sodium, les acétates d'énols.



Il a été préparé plusieurs dérivés énoliques de la progestérone. Les premiers étudiés (3 énol-propionate, 3 énol-butyrate, 3 énol-valérienate...etc.) ont une activité légèrement prolongée par rapport à la progestérone, mais leur oxydation très rapide in vitro et les résultats peu satisfaisants

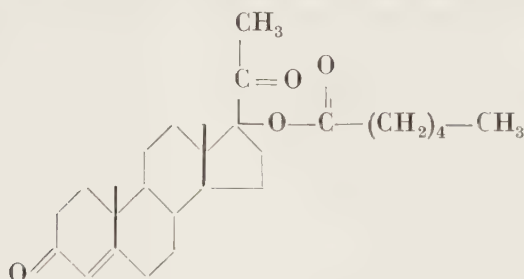
que l'on a rencontré en clinique font penser que leur oxydation est également très facile in vivo. Leur administration n'entraîne pas d'augmentation de l'élimination urinaire du prégnandiol (64).

2° Les esters de l'hydroxy-progestérone

On a étudié toute une série d'esters de l'hydroxy-progestérone : acétique (dont nous avons vu l'utilisation comme progestatif buccal), propionique, butyrique, valérianique, caproïque, œnantique, caprylique, caprique, undécylique. C'est le caproate et l'acétate qui possèdent la durée d'action la plus prolongée, alliée à une grande activité. L'avantage du caproate sur l'acétate est en outre d'avoir une bonne solubilité (dans un mélange d'huile de ricin et de lactate d'éthyle) alors que la solubilisation de l'acétate est déjà fort difficile à la concentration de 50 mg/ml.

Le caproate d'hydroxy-progestérone a été découvert en 1954 par Junkmann (64). Ce corps exerce sur la muqueuse des cornes utérines de la lapine une action prolongée pendant 17 jours au moins, action que Junkmann met en évidence par le test de Clauberg. Après administration de 0,5 gammas d'œstradiol par jour pendant 6 jours, à des lapines impubères de 800 à 1.200 grammes, il injecte ensuite des doses de C.H.P. variant de 0,08 à 20 mg. Kessler et Borman confirment les résultats de cette expérimentation (in

100). L'action du C.H.P. serait plus rapide (24 heures après l'injection, alors que pour la progestérone il faut attendre 48 heures),



plus intense et beaucoup plus prolongée que celle de la progestérone qui ne persiste que 6 à 7 jours après une administration fractionnée.

En clinique Boschann (6), Davis et Wied (29), Cohen, Gold, Franck et Dressner (14) étudient la durée d'action de ce dérivé. Ces études reposent sur un petit nombre de femmes castrées non hystérectomisées ou ménopausées ; ces auteurs ont recherché les modifications de la muqueuse endométriale, du frottis vaginal, de la glaire cervicale et de la courbe thermique. Reprenant sa première étude, Boschann (7) précise la durée d'action qui est de 8 jours et la posologie qui est de 250 mg pour obtenir un stade sécrétoire débutant et de 350 à 500 mg pour obtenir un stade prémenstruel. Pots (98) réalise des cycles artificiels en associant aux œstrogènes le C.H.P. dans le traitement de différents troubles gynécologiques.

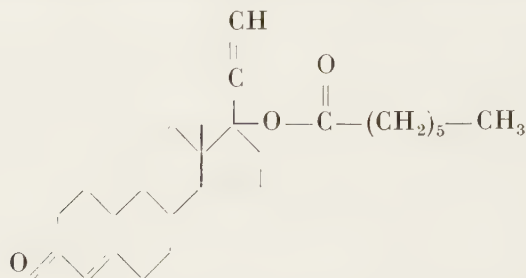
Enfin Langecker et Prescher (78), Langecker (77), Dibbelt (in 100) et Cohen et coll. (14) essaient de préciser l'influence éventuelle de ce corps sur l'élimination des stéroïdes urinaires. Chez la femme enceinte l'administration de C.H.P. augmente légèrement le taux d'élimination du prégnandiol. Chez la femme non gravide et chez l'homme, l'administration de C.H.P. abaisse légèrement et de façon inconstante l'élimination du prégnandiol, augmente parfois celle du prégnanetriol alors que celle des 17 cétostéroïdes et de la cortisone sont inchangés ; l'hydroxyprogestérone est retrouvée à l'état de traces.

3° Les dérivés de la testostérone

Il semblait a priori plus logique de s'adresser à l'éthynyl-nor-testostérone qu'à l'éthynyl-testostérone puisque le dérivé nor- se

montre plus actif. C'est ainsi que l'œnantate d'éthinyl-nor-testostérone (O.E.N.T.) s'est révélé, quoique peu étudié jusqu'à maintenant, un remarquable progestatif-retard.

L'œnantate d'éthinyl-nor-testostérone n'a fait, à notre connaissance, l'objet que de très peu de travaux. Synthétisé en 1956 par Junkmann (in 8), cet ester serait doué d'une activité très prolongée. Étudié en clinique par Boschann et Kur(8) au cours de 25 cycles



artificiels chez 6 femmes ovariectomisées avec conservation utérine, et dans 10 cas d'aménorrhée primaire, par Davis et Wied (30) chez 3 femmes castrées non hystérectomisées, l'O.E.N.T. s'avère, dans leurs mains un excellent progestatif-retard. Sa durée d'action, très prolongée, est fonction de la dose administrée et s'étale de 14 jours avec une injection de 50 mg à 25/28 jours avec 200 mg. Pour Boscham on obtient une transformation sécrétoire de la muqueuse utérine en administrant une seule dose de 50 mg alors que pour Davis il faut une dose double ou triple (8, 30).

Il apparaît donc que deux esters exercent une action progestative-retard à des doses intéressantes au point de vue pratique ce sont :

- le caproate d'hydroxy-progesterone (C.H.P.) et,
- l'œnantate d'éthinyl-nor-testostérone (O.E.N.T.).

4^o Problème de l'action androgène des esters progestatifs-retard

On est logiquement amené à se demander si ces esters ne présentent pas un danger de masculinisation comme il en est de certains dérivés actifs par voie buccale, tout en remarquant que ce risque est a priori peu probable pour le C.H.P. puisqu'il s'agit d'un dérivé de la progesterone.

En ce qui concerne l'O.E.N.T. les publications qui lui sont consacrées ne relatent pas cet inconvénient (8, 30) mais il faut remarquer que leur nombre est fort limité. Cependant l'éthinyl-nortestostérone, elle-même, ne semble pas douée d'une action virilisante et il est peu vraisemblable que l'estérification apporte quelque modification à cette action.

En ce qui concerne le C.H.P. quelques recherches plus précises ont été réalisées, et il semble que ce corps soit dénué de toute action androgène. Junkmann (64), Kessler et Borman (in 100) n'observent aucune modification significative sur le tractus génital du rat, impubère ou adulte, entier ou castré. Si Wilkins a bien signalé que 2 de ses malades avaient reçu de l'hydroxy-progestérone pendant la gestation, il faut remarquer que ce corps a été administré dans ces cas à titre adjuvant et à des doses faibles : 50 mg dans l'un, 250 mg par semaine pendant 8 semaines dans l'autre cas. Par contre dans les deux cas l'éthinyl-testostérone a été administré conjointement à la dose de 200 mg par jour pendant 4 à 5 mois et est très probablement responsable des modifications génito-urinaires des enfants issus des femmes ainsi traitées.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'ACTION PROGESTATIVE DE L'OENANTATE D'ÉTHINYL-NOR-TESTOSTÉRONE ET DU CAPROATE D'HYDROXY-PROGESTÉRONE

Les critères d'activité progestative sont nombreux. Nous avons retenu l'effet sur la muqueuse utérine de la lapine castrée et le maintien de la gestation chez la lapine et chez la rate gravides castrées. Et nous avons recherché successivement si l'O.E.N.T. et le C.H.P. exerçaient une action progestative sur la muqueuse utérine, si cette activité est effectivement retard et si une injection unique permet de maintenir la gestation chez la femelle gravide castrée.

1° Choix des tests d'action progestative

Un certain nombre de critères a été proposé pour juger de cette activité.

— *la transformation progestative de la muqueuse utérine* de la lapine est connue depuis les travaux de Ancel et Bouin (9). On sait que Mac Phail (85), reprenant les diverses méthodes de mesure de l'activité progestative, a codifié les réponses que l'on peut obtenir selon l'intensité de la prolifération de l'endomètre. Il est classique d'utiliser indifféremment les cotations 1, 2, 3, 4 ou +, ++, +++, ++++ pour une administration de environ 0,6 mg, 1 mg, 1,5 mg, et 2 mg de progestérone. Considérée tout d'abord comme spécifique de l'hormone du corps jaune, cette réaction fut ensuite obtenue avec différents corps naturels ou de synthèse : testostérone et surtout son dérivé méthylé (Klein et Parkes) (73) (Klein) (70), (Emmens et Parkes) (35) ; corticostérone (Hoffmann) (61) ; désoxycorticostérone (Van Heuverswynn et coll.) (130), (Robson) (106), fait qui n'a pas été confirmé sur la muqueuse utérine de la femme à la dose de 120 mg (Portes, Simonnet et Robey) (96).

Il convient toutefois de noter que l'action de ces corps sur la

dentelle utérine ne s'observe qu'en présence de doses au moins dix fois supérieures à celle de progestérone nécessaire pour produire une transformation analogue, et est donc sans signification physiologique.

— *le test de Knauss*, inhibition par les progestatifs de la contraction utérine provoquée par les extraits post-hypophysaires in vitro et in vivo est très discuté tant dans sa réalité que dans sa spécificité (Clauberg, Robson, von Arvey) (in 17), (Klein) (72), (Reynolds) (101). Il faut semble-t-il, pour obtenir une action sur le myomètre, une dose de progestérone au moins 5 fois plus grande que celle qui agit sur la muqueuse utérine.

— *le déciduome provoqué*, décrit pour la première fois par Loeb chez le cobaye (83), consiste à provoquer une réaction déciduale en l'absence de gestation, après avoir passé un fil dans la lumière utérine. Réalisée tout d'abord après coït infécond ou chez la lapine en gestation unilatérale (Courrier et Kehl) (17), cette réaction peut s'obtenir, chez l'animal castré et folliculinisé, par administration de progestérone ou d'une substance à action progestative (11). Considérée comme très fidèle de l'activité progestative, cette réaction ne semble pas avoir fait l'objet d'études quantitatives systématiques. Les doses nécessaires en progestérone sont très supérieures à celles qui provoquent l'apparition de la dentelle.

— *la nidation et le maintien de la gestation* chez la lapine castrée en début de grossesse (ou dans toute autre espèce animale pour laquelle la castration provoque régulièrement l'avortement) peut être considérée comme un excellent test de l'action progestative. Si la testostérone s'avère incapable de maintenir la gestation chez la lapine (Courrier et Gros) (22), (Scipiades) (115), d'autres corps ont expérimentalement permis d'obtenir cette action : prégéninolone (Courrier et Jost) (23), désoxycorticostérone (Courrier) (16) (Robson) (106), méthyltestostérone (Pincus et Werthesen) (94) ; encore faut-il remarquer que ce maintien est seulement obtenu avec des doses quotidiennes énormes de l'ordre de plusieurs dizaines de milligrammes (50 mg pour la prégéninolone) alors que 5 mg de progestérone par jour suffisent ; ces doses sont également sans signification physiologique comme c'était le cas pour la dentelle utérine.

Chez la rate il faut la même dose journalière de progestérone pour assurer l'évolution normale de la gravidité (Rotshild et Meyer)

(109), (Selye, Collip et Thomson) (116) ; il semble cependant que, chez cet animal, la castration pratiquée tardivement, après le 14^e jour, soit plus facilement supportée (Selye, Collip et Thomson) (110), (Courrier et Collonge) (21), et Greene et Burrill auraient obtenu dans ces conditions expérimentales le maintien avec 5 mg de testostérone par jour (47), fait que Scipiades (115) ne confirme pas. Pratiquée avant le 14^e jour la castration entra ne toujours un arrêt de la gravidité auquel seuls les corps progestatifs peuvent remédier.

— enfin la progestérone possède la *propriété de prolonger la gestation* ; si elle est administrée quelques jours avant le terme la mise-bas peut être retardée pendant un temps fort long (Heckel et Allen) (55), (Tscherne) (125). Cette action peut d'ailleurs s'obtenir avec des extraits gonadotropes (Snyder) (von Arvey) (121,3) ou l'administration de folliculine (Heckel et Allen) (54), (Klein) (71).

Les deux critères les plus intéressants sont l'effet sur la muqueuse utérine de la lapine et le maintien de la gestation chez la lapine et la rate castrées.

Nous pensons qu'un corps peut être considéré comme progestatif à deux conditions : la première est qu'il satisfasse à ces deux critères, la deuxième est que les doses actives du principe étudié soient du même ordre de grandeur que les doses de progestérone nécessaires pour obtenir des actions identiques, faute de quoi le corps étudié présenterait une signification physiologique discutable.

2^o Action sur la muqueuse utérine de la lapine

1^o PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

Nous avons eu recours à la méthode de Clauberg — Mac Phail pour étudier les transformations de l'endomètre de la lapine sous l'influence du caproate d'hydroxy-progestérone et de l'œnantate d'éthinyl-nor-testostérone.

— 74 lapines adultes, vierges, d'un poids moyen de 2.500 g séparées du mâle depuis le sevrage, sont castrées chirurgicalement.

Après cette castration bilatérale les animaux sont laissés au repos, sans aucun traitement, pendant une période de deux semaines, ceci dans le but d'obtenir un état indifférencié de la muqueuse utérine. S'il est en effet certain que, chez cet animal dont l'ovulation est provoquée par l'accouplement, on ne peut observer à ce

moment une muqueuse en phase progestative, par contre on ignore tout de l'imprégnation folliculinique de ces lapines adultes.

— le 16^e jour après la castration commence la préparation œstrogénique. Pour ce faire 10 gammas d'œstrone sont injectés journellement pendant 5 jours ; la solution huileuse d'œstrone (huile d'olive) est préparée de façon à ce que les injections soient de 0,2 ml. Elles sont faites par voie sous-cutanée profonde. Nous pouvons rappeler à ce propos que la préparation œstrogène qu'ont réalisée Junkmann (64) et Kessler et Borman (in 100), de 0,5 gamma d'œstradiol chez la lapine impubère est sensiblement équivalente à la nôtre si on admet une proportionnalité de 5 à 10 pour le rapport : œstradiol/œstrone (Emmens) (33).

— 48 heures après la dernière injection d'œstrone on procède à l'injection des produits à l'étude. Tout d'abord, à titre de référence,

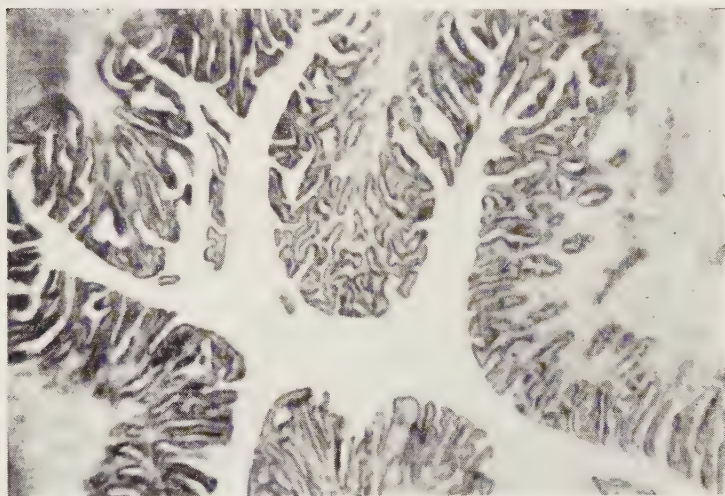


FIG. 1. — Progestérone 2 mg. Dentelle + + +.

deux lapines reçoivent une dose totale de 2 mg de progestérone répartis en 5 injections journalières de 0,40 mg ; l'utérus, prélevé le lendemain de la dernière injection permet d'observer une dentelle typique (photo 1) qui servira d'étalon comparatif. Pour l'O.E.N.T. et le C.H.P. nous pratiquons une seule injection le surlendemain de la dernière injection d'œstrone. La dose varie de 1,62 à 10 mg.

Les animaux sont sacrifiés à une date variable après cette administration : les 2^e, 6^e, 8^e, 12^e, 18^e, 21^e et 30^e jour. L'examen

microscopique de la muqueuse utérine le 6^e jour permet de juger de la réalité de l'action progestative, les examens pratiqués à des dates plus tardives permettront d'étudier l'effet retard.

Un premier lot de 25 animaux est utilisé pour l'étude du 6^e jour, les résultats de cette étude sont rapportés dans le tableau n^o 1.

Un second lot de 49 animaux sert à étudier l'effet retard. Au contraire des précédents qui ne reçoivent aucune injection médicamenteuse après l'injection du corps progestatif, les animaux de ce lot sont injectés tous les jours ou tous les deux jours avec une dose de 5 ou 10 gammas d'œstrone. Les résultats obtenus dans ce lot d'animaux sont rapportés dans le tableau n^o 2.

Au sacrifice de l'animal on prélève deux fragments de 1 cm de long à chaque extrémité de la corne utérine. La fixation est réalisée avec la solution de Bouin alcoolique, la coloration est faite à l'hématéine-éosine. La recherche du glycogène par la technique de la gomme iodée.

2^o RÉSULTATS

A. Etude de l'action progestative le 6^e jour

— *l'O.E.N.T.* en une seule injection de 2 mg provoque la formation d'une dentelle typique (photo 2) que l'on peut comparer à la dentelle obtenue par l'administration de 2 mg de progestérone

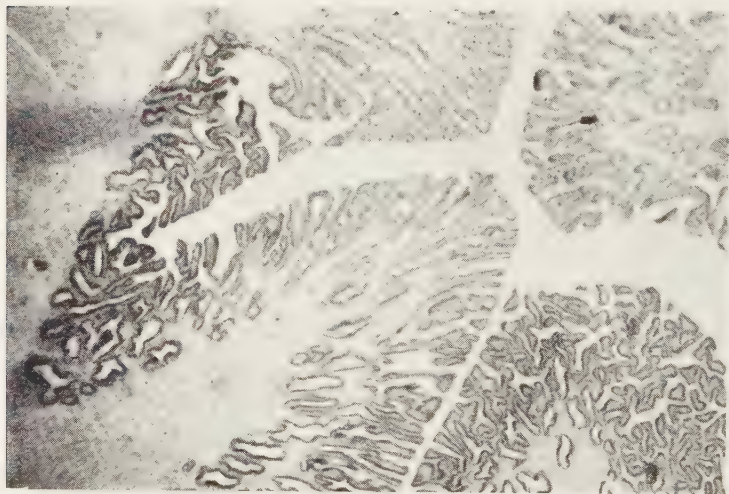


FIG. 2. — O.E.N.T. 2 mg. 6^e jour. Dentelle + + +.

en 5 injections quotidiennes (photo 1). La dentelle obtenue avec 5 mg paraît encore plus nettement différenciée (photo 3) il s'agit

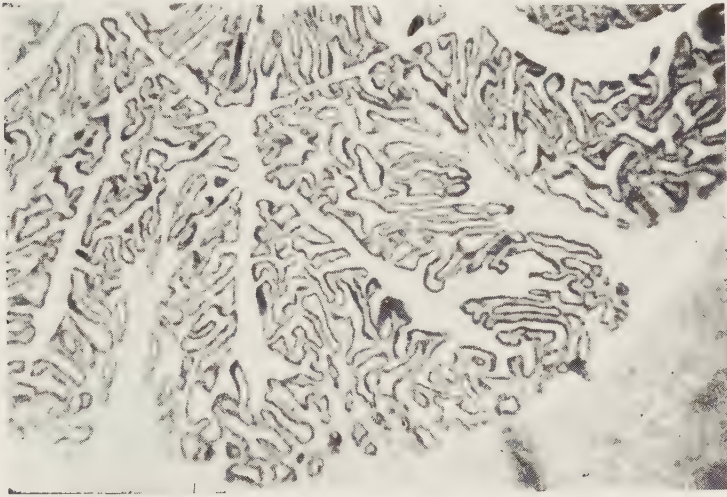


FIG. 3. — O.E.N.T. 5 mg. 6^e jour. Dentelle + + + +.

de l'effet maximum que l'on puisse obtenir. D'ailleurs l'augmentation de la dose injectée paraît inutile puisque la réaction avec 10 mg est moins intense que la précédente.

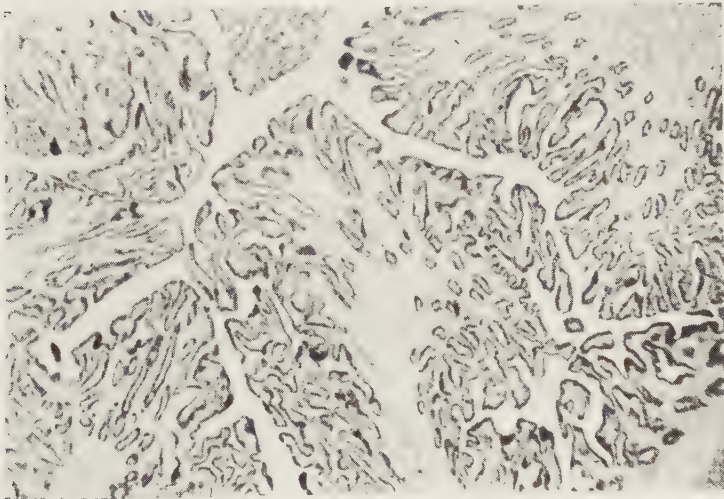


FIG. 4. — C.H.P. 6, 5 mg. 6^e jour. Dentelle + + + +.

— *le C.H.P.* a été injecté à des doses légèrement différentes pour des raisons de commodité de dilution. Les résultats qui figurent sur le tableau 1 nous montrent que ce corps exerce bien une action progestative sur la muqueuse utérine et que son activité est très voisine de l'O.E.N.T. Une injection de 1,62 mg entraîne une prolifération de + + +, celle de 3,25 mg + + +, et l'effet maximum est obtenu avec 6,5 mg (photo 4). Comme pour l'O.E.N.T. cependant l'injection de 10 mg n'entraîne pas d'effet supérieur à celle de 6,5 mg.

Préparation œstrogène	Nature du produit utilisé	Nombre d'injections	Dose totale	Nombre d'animaux	Résultats
10 gammas d'œstrone/j pdt 5 jours	Progestérone	5	2	2	+ + +
id.	CEnantate d'éthinyl nor testostérone	1	10	1	+ + + +
		1	5	2	+ + + + +
		1	2	2	+ + + +
id.	Caproate d'hydroxy-progestérone	1	10	1	+ + + +
		1	6,5	2	+ + + + +
		1	3,25	2	+ + + +
		1	1,62	1	+ +
id.	Ethinyl nor testostérone	1	10	1	+ + + + +
		1	5	2	+ +
		5	5	2	+
		1	2	2	0
id.	CEnantate de testostérone	1	10	1	+ + + +
		1	5	2	0/+
		1	2	2	0

TABLEAU n° 1. — Etude de l'endomètre le 6^e jour.

Cette étude pratiquée le 6^e jour après une injection unique de ces deux corps nous permet donc d'observer une activité relativement voisine de celle de la progestérone puisqu'à la dentelle formée par l'administration de 2 mg de progestérone sont équiva-

lentes les transformations obtenues avec 2 mg de O.E.N.T. et environ 3 mg de C.H.P. De plus nous voyons que l'effet de chacun de ces deux corps est maximum en une seule injection.

A titre comparatif nous avons fait figurer sur le tableau 1 les résultats obtenus avec des corps dont la formule est voisine de celle de l'O.E.N.T.. Ce sont l'œnantate de testostérone qui est utilisé comme androgène à action retard et l'éthinyl-nor-testostérone (ou nor-prégnénolone) dont nous avons vu l'utilisation

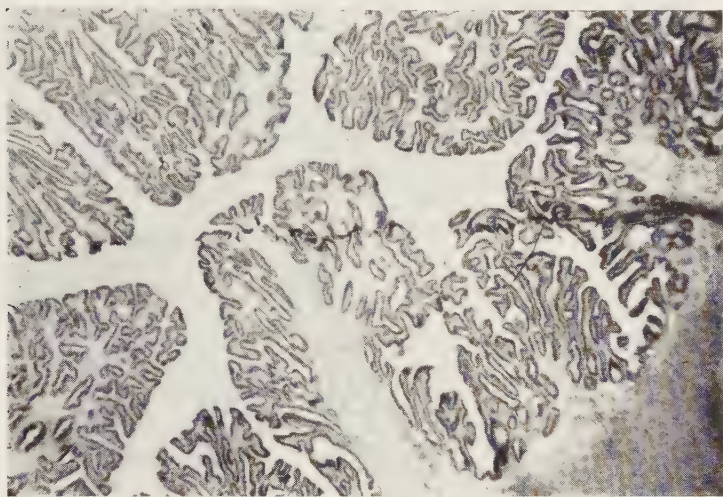


FIG. 5. — E. N. T. 10 mg. Prélèvement le 6^e jour. Dentelle + + + +.

comme progestation oral. L'œnantate de testostérone exerce bien, comme les dérivés de la testostérone (méthyl-testostérone par exemple) (73) une action progestative sur l'utérus de la lapine, mais seulement à la dose de 10 mg. Pour l'éthinyl-nor-testostérone nous avons trouvé que la dose nécessaire pour obtenir un effet progestatif typique est de l'ordre de 5 à 10 mg (photo 5).

B. *Etude de l'action Retard*

Cette étude de l'action retard est appréciée par la persistance de la dentelle après une injection unique. Nous rapportons ici les résultats obtenus sur 49 lapines qui reçurent, après l'injection de O.E.N.T. ou de C.H.P. 5 ou 10 gammas d'œstrone tous les jours ou tous les deux jours jusqu'à la date du prélèvement effectué de 2 à 30 jours après l'injection du produit. Le tableau n° 2 résume les résultats que nous avons pu obtenir.

Deux points ressortent d'un premier examen de ce tableau :

— tout d'abord 48 heures après l'injection l'O.E.N.T. ou le C.H.P. ont déjà produit une transformation nette de la muqueuse, même à la dose de 2 mg, alors que 10 mg de progestérone sont sans effet.

Nombre de jours après l'injection		2	8	12	18	21	30
Progestérone	10 mg	0	+	±			
O.E.N.T.	2 mg	++	++	+	0		
	5 mg	++	++	++	+	+	+
	10 mg	+++			++		
C.H.P.	1,62 mg	++	+				
	5 mg	+++	+++++	++	0		
	10 mg	+++	++++	++	++	++	0

TABLEAU n° 2. — Persistance de la dentelle après une injection unique de progestérone, d'œnantate d'éthinyl-nor-testostérone et de caproate d'hydroxy-progestérone.

— nous voyons de plus qu'une injection unique de 10 mg de progestérone n'a pas permis d'obtenir une dentelle typique entre le 2^e et le 12^e jour alors que les progestatifs-retard ont une action beaucoup plus prolongée.

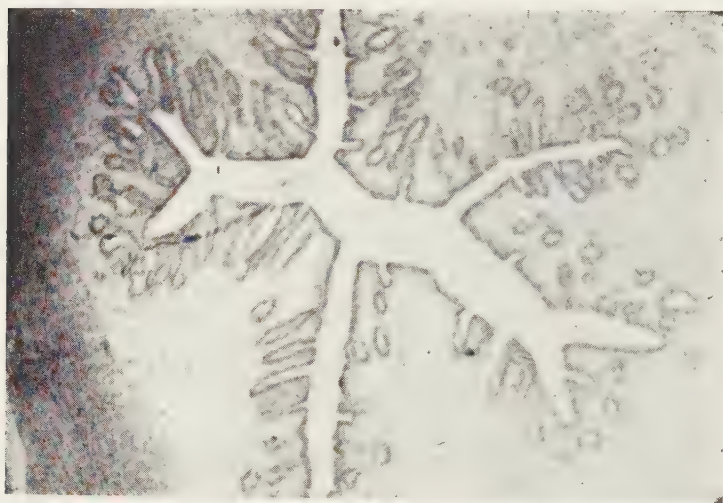


FIG. 6. — Persistance de la dentelle. O. E. N. T. 5 mg. Prélèvement le 30^e jour.
Dentelle +.

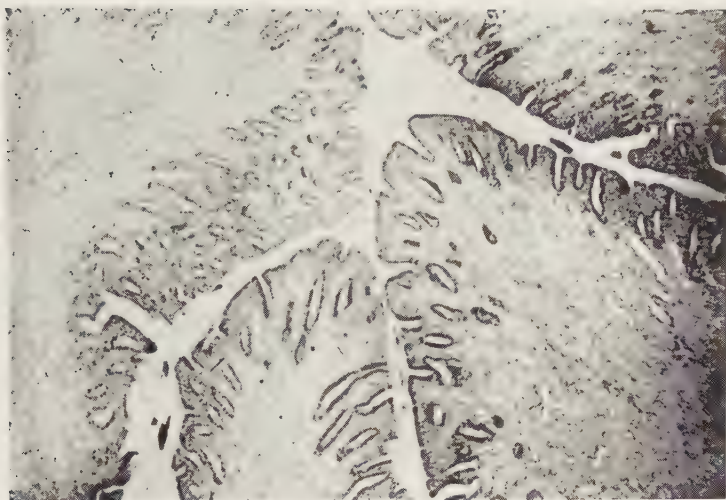


FIG. 7. — Persistance de la dentelle. O. E. N. T. 2 mg. Prélèvement le 12^e jour.
Dentelle +.

— *l'O.E.N.T.* permet, à la dose unique de 5 mg de maintenir une dentelle (+) jusqu'au 30^e jour (photo 6) ce qui constitue une durée d'action considérable. Nous considérons que la dentelle obtenue avec 2 mg persiste 12 jours (photo 7) et avec 10 mg qu'elle est encore très nette le 18^e jour (++).

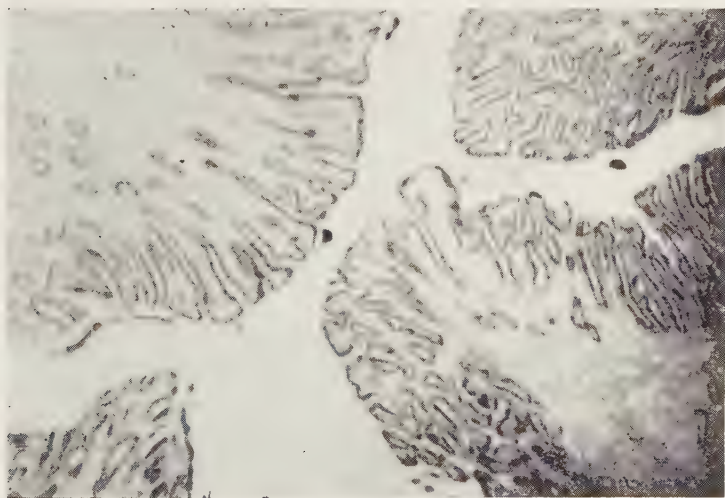


FIG. 8. — Persistance de la dentelle. C. H. P. 10 mg. Prélèvement le 21^e jour.
Dentelle ++.

— le C.H.P. semble avoir une action légèrement moins prolongée puisque 5 mg efficaces encore le 12^e jour sont totalement inactifs le 18^e jour, mais que 10 mg permettent de maintenir une dentelle très nette (++) le 21^e jour (photo 8).

En comparant nos résultats à ceux obtenus par Junkmann pour le C.H.P., on remarque qu'il trouve une activité progestative moins marquée que celle que nous avons obtenu, et peut-être légèrement moins prolongée puisqu'il ne dépasse pas 17 jours ; néanmoins la réaction qu'il enregistre le 17^e jour après avoir administré 10 mg de caproate d'hydroxy-progestérone est très voisine de celle que nous obtenons le 21^e jour.

Il semble donc établi que les deux principes que nous avons choisi d'étudier exercent, sur l'endomètre de la lapine, à la suite d'une injection unique, une action qui est plus rapide et persiste beaucoup plus longtemps que celle de la progestérone.

III. — Maintien de la gestation chez la lapine et la rate castrées

1^o Chez la lapine.

A. PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

Chez la lapine l'ovulation est provoquée par le coït, et, après fécondation, la nidation a lieu le 7^e jour. La durée de la gestation est de 30 jours. La castration, exécutée dans la semaine qui sépare l'ovulation de la nidation empêche la greffe de l'œuf ; pratiquée plus tard, la castration, de même que la destruction de tous les corps jaunes entraîne l'avortement, quelque soit le terme auquel elle est pratiquée. Nous avons vu que le maintien de la gestation chez la lapine castrée constitue un excellent critère d'activité progestative et que la dose quotidienne de progestérone nécessaire pour assurer ce maintien est de 5 mg par jour ⁽⁰⁾.

Notre étude porte sur 16 lapines. A un délai de 7 à 16 jours après la mise au mâle une laparotomie médiane est pratiquée. On

⁽⁰⁾ La dose de 5 mg par jour concerne la progestérone administrée seule. On peut en effet diminuer considérablement cette dose si on associe un œstrogène à la progestérone : il y a synergie. 0,75 mg suffisent associés à 1 gamma d'œstradiol (Courrier et Kehl) (27), (Courrier et Jost) (23).

peut ainsi vérifier la taille des œufs siégeant dans chaque corne utérine et, en évitant au maximum les traumatismes (tractions sur l'utérus gravide qui pourraient fausser les résultats), pratiquer une ovariectomie bilatérale, très facile par cette voie d'abord.

Immédiatement après la fermeture de la paroi on injecte en une seule fois une dose variable de O.E.N.T. ou de C.H.P. Le but est d'obtenir le maintien de la grossesse par cette seule injection qui ne sera pas répétée. De même nous n'avons pas injecté d'œstrogènes. En cas d'échec on peut observer soit un avortement, soit une mort des œufs avec résorption, soit enfin une évolution partielle avec certains fœtus vivants, d'autres morts, ce qui prouverait que l'on a utilisé des doses insuffisantes. Dans tous les cas nous avons vérifié l'évolution de la gravidité par une laparotomie le 10^e jour après la castration.

B. RÉSULTATS

Les résultats sont schématisés dans le tableau n^o 4.

O.E.N.T.

La castration a été pratiquée chez 8 lapines entre le 9^e et le 16^e jour de la gestation.

— chez 4 lapines nous administrons 50 mg d'O.E.N.T.. La laparotomie exécutée 10 jours plus tard c'est-à-dire entre le 19^e et le 26^e jour de la gestation nous montre qu'aucune grossesse n'a été maintenue ; dans tous les cas les fœtus sont résorbés, les placentas présentent un aspect dégénératif, la paroi utérine est indemne de toute lésion organique : il s'agit bien d'une mort de l'œuf avec rétention.

— 4 autres lapines reçoivent une injection unique de 100 mg Les résultats sont strictement identiques aux précédents. La taille des œufs laisse penser que l'arrêt de la gestation remonte à la date même de la castration.

C.H.P.

La castration a été également pratiquée chez 8 lapines entre le 8^e et le 13^e jour. La dose de 50 mg permet d'observer une évolution normale pendant au moins 10 jours. La dose de 65 mg permet d'observer une évolution pendant 13 à 15 jours puisque sur les 4 animaux utilisés 3 montrent la survie de fœtus qui sont absolu-

ment normaux et le 4^e une évolution partielle avec certains fœtus vivants.

Nombre d'animaux	Date de la castration	Produit utilisé	Dose mg	Nombre de jours	Nombre d'arrêts	Nombre d'évolutions
4	9-13-18	O.E.N.T.	50	10	4	0
4	13-15-17	O.E.N.T.	100	10	4	0
4	14-16	C.H.P.	50	10	0	4
4	9-10-12	C.H.P.	65	13 14 15	1	3

TABLEAU n° 3. — Maintien de la gestation chez la lapine.

L'expérimentation chez la lapine nous montre que l'O.E.N.T. même à la dose de 100 mg n'a pu s'opposer à un arrêt de l'évolution fœtale. Par contre le C.H.P. a exercé très aisément une action de maintien de la gestation.

Peut-être les doses que nous avons utilisées ne permettent-elles pas de préciser exactement la posologie en C.H.P. pour assurer le maintien de la gestation chez la lapine. En fait le chiffre de 50 mg pour une période de 10 jours nous a paru significatif car il permet, d'une manière simpliste et sans doute inexacte, de se faire une idée du fait que, administré en une seule fois, son action durant au moins 10 jours, il suffit d'additionner les doses qui seraient nécessaires en progestérone.

2° Chez la rate.

A. PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

La durée de la gestation chez la rate est de 21 jours. Nous avons vu que même pratiquée tardivement, la castration entraîne l'avortement (Haterius) (52), (Nelson et Haterius) (in 120), (Selye, Collip et Thomson) (116) cependant, dans un certain nombre de cas on peut observer l'évolution d'une gestation partielle avec mort des embryons et persistance des placentas : il y a dissociation fœto-placentaire (Selye, Collip et Thomson) (116), (Courrier et Colonge) (21). Il n'y a, à notre connaissance, aucun cas de main-

tien de la gestation avec embryons vivants, placentas normaux et mise-bas de petits normaux chez la rate ovariectomisée à une période quelconque de la gestation. La dose quotidienne de progestérone nécessaire pour obtenir le maintien de la gestation chez la rate castrée est, comme chez la lapine, de 5 mg. Certains auteurs auraient observé quelques évolutions normales avec la testostérone à la dose de 5 mg par jour (Greene et Burril) (47) alors que ce corps, dans les mains de Hartman et Scipiades se montrait, dans 9 cas sur 10 dépourvu de toute activité (in 17). Il convient de noter que les cas de Greene et Burrill se rapportent à des grossesses déjà avancées puisqu'avant le 11^e jour ils ne purent s'opposer à l'arrêt de la gestation et qu'ils observent certaines survies après des castrations tardives : après le 14^e jour.

Afin d'éviter des critiques de cet ordre nous pratiquerons la castration de nos rates pleines avant le 10^e jour de la gravidité.

Notre étude porte sur 41 rates de même souche, pesant 150 grammes en moyenne. A un délai de 4 à 10 jours après la mise au mâle les animaux sont opérés.

— la castration est faite par voie lombaire : incision verticale de 2 cm environ au niveau des épineuses de L 1 à L 3. Le muscle est incisé à 1 cm au dessous de la dernière côte, à 1 cm en dehors de la ligne médiane. L'ovaire, entouré d'une importante frange grasseuse est aisément extériorisé et l'on évite au maximum les tractions sur le ligament utéro-ovarien qui relie l'ovaire à l'extrémité très mobile de la corne utérine. L'ovaire porteur de volumineux corps jaunes est facilement enlevé au complet. Immédiatement après la fermeture de la paroi on injecte en une seule fois, une dose variable de O.E.N.T. ou de C.H.P., injection qui ne sera pas répétée, nous n'administrerons pas non plus d'œstrogènes. Dans un certain nombre de cas nous avons vérifié l'évolution de la gestation par une laparotomie faite 6 à 11 jours plus tard, d'autres fois nous avons laissé la mise-bas se faire : les résultats sont consignés dans le tableau n° 4.

B. RÉSULTATS

O.E.N.T.

22 rates pleines ont été injectées. Nous voyons que, en aucun cas il n'a été possible de maintenir la gestation, que la castration soit pratiquée très tôt le 4^e jour, ou plus tard, le 10^e jour, que la

dose injectée soit normale (50 mg) ou considérable (400 mg). Les échecs que nous avons obtenu jusqu'à 50 mg nous avaient fait penser qu'ils étaient peut-être dus à l'action très prolongée du produit. En effet, si l'activité de l'O.E.N.T. persiste pendant 30 jours il peut paraître logique de penser que la quantité d'hormone journallement utilisable par l'organisme est très faible, nettement inférieure aux 5 mg que nous savons nécessaires pour la progestérone. C'est pour cette raison que nous avons eu recours à des doses énormes 200, 300 et 400 mg.

Nombre d'animaux	Date de castrat.	Produit utilisé	Dose mg	Nombre de jours	Nombre d'arrêts	Nombre d'évolutions
2	8-10	O.E.N.T.	10	6-8	2	0
3	4-7-12	O.E.N.T.	20	10	3	0
3	6-8-10	O.E.N.T.	30	8-10	3	0
3	8	O.E.N.T.	40	7-11	3	0
4	4-10	O.E.N.T.	50	10	4	0
2	4-6	O.E.N.T.	100	8	2	0
2	4-9	O.E.N.T.	200	8	2	0
2	5-6	O.E.N.T.	300	8	2	0
1	9	O.E.N.T.	400	8	1	0
3	9	C.H.P.	10	6-8-10	3	0
3	6-7	C.H.P.	20	10	3	0
4	6-7	C.H.P.	30	10	3	1*
4	6-8-11	C.H.P.	40	10	1	3**
5	8-9-10	C.H.P.	50	10-11	0	5***

TABLEAU n° 4. — Maintien de la gestation chez la rate.

(*) deux fœtus vivants sur huit.

(**) une grossesse normale, deux partielles.

(***) dans 3 cas sur les 5 mise-bas normale dans 2 cas la parotomie. Dans tous les cas on trouve de 6 à 9 fœtus vivants normaux.

C.H.P.

19 rates ont reçu du C.H.P.. Le tableau montre qu'une injection de 10 ou 20 mg ne permet pas de maintenir la gestation ; par contre, à partir de 30 mg l'action du produit se manifeste. On peut considérer qu'une injection de 40 à 50 mg exerce, pendant 10 jours au moins, une action analogue à celle de 10 injections de 5 mg de progestérone.

Nous constatons donc que l'O.E.N.T. qui manifestait une excellente activité sur la muqueuse utérine de la lapine ne possède, dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placés,

aucune action protectrice sur la gestation de la lapine ou de la rate castrée. Le C.H.P. qui exerçait de même une action progestative sur la muqueuse utérine de la lapine permet au contraire le maintien de la gestation chez la lapine et chez la rate castrées.

En Résumé l'O.E.N.T. exerce une action identique à celle de la progestérone sur la muqueuse utérine et ne maintient pas la grossesse chez l'animal castré, cette dissociation suscitant des interprétations variables.

Le C.H.P. détermine la transformation progestationnelle de la muqueuse utérine chez la lapine, maintient la gestation chez la lapine et la rate castrées et est doué d'une activité prolongée : il justifie sa dénomination de « progestatif-retard ».

VI

RECHERCHE D'UNE ACTIVITÉ ANDROGÈNE ÉVENTUELLE DE CES DEUX CORPS

En raison des effets masculinisants exercés par certains progestatifs actifs par voie orale (voir p. 13), nous avons recherché si l'œnantate d'éthinyl-nor-testostérone et le caproate d'hydroxyprogesterone n'exerçaient pas simultanément une action androgène.

On sait que la castration entraîne des modifications très nettes au niveau des glandes génitales accessoires du rat, qui présentent à la fois une atrophie notable et des modifications histologiques ; au niveau de la prostate la zone claire située entre le noyau et le pôle apical disparaît en 4 ou 5 jours, la hauteur de l'épithélium diminue rapidement ; au niveau des vésicules séminales la hauteur de l'épithélium diminue à partir du 5^e jour pour se réduire, à partir du 10^e jour, au diamètre du noyau, et les grains de sécrétion disparaissent en 48 heures chez le rat adulte.

L'injection d'androgènes compense l'atrophie prostatique et vésiculaire provoquée par la castration (tableau 5) et assure également le retour de l'épithélium glandulaire à l'état normal : augmentation de hauteur des cellules chez le rat adulte ou impubère, réapparition des grains de sécrétion chez le rat adulte.

La seule variation pondérale observée au niveau des glandes génitales accessoires du rat castré n'est cependant pas spécifique d'une action androgène et ceci est surtout vrai pour les vésicules séminales :

— au niveau de la prostate on observe une augmentation de volume et de poids sous l'influence de la folliculine ; ces modifications intéressent seulement les lobes postérieurs, le lobe ventral, nettement distinct, n'étant pas influencé ; elles sont dues à une métaplasie épidermoïde (in 117).

— au niveau des vésicules séminales on constate que les œstrogènes déterminent une augmentation pondérale encore plus nette puisque 10 gammas d'œstradiol font passer le poids des vésicules de 6 à 40 mg alors que la même dose d'androstérone amène ce poids de 6 à 14 mg (in 119). Cette augmentation est due à un développement très important des fibres conjonctives et musculaires alors que l'hypertrophie provoquée par les androgènes est liée au seul développement des tubes glandulaires.

Produit	Dose totale mg	Nombre de Rats	Poids des vésicules mg	Poids de la prostate mg
0	0	3	14	41
Androstérone	5	2	68	131
	20	2	142	260
Testostérone	0,50	4	40	70
	1	4	62	86
	2	4	124	176
	5	2	227	173

TABEAU n° 5. — D'après Miescher et coll. (in Emmens) (33).

Les modifications histologiques (maintien de la hauteur de l'épithélium au niveau des vésicules séminales et de la prostate) sont au contraire, spécifiques et seulement obtenues avec l'hormone mâle et ses dérivés.

On peut donc apprécier l'activité androgène d'un principe en cherchant à compenser les effets de la castration chez le rat castré.

Mais le test le plus communément utilisé est celui pratiqué chez le rat impubère castré. En effet, le choix d'un sujet impubère présente l'avantage de s'adresser à des glandes génitales strictement au repos : la castration est néanmoins pratiquée pour éviter tout effet secondaire d'origine testiculaire, qu'il soit dû à une maturité spontanée ou à une interférence hormono-glandulaire imputable au produit injecté.

Dans l'application de ce test, il faudra rechercher les variations pondérales de la prostate et des vésicules séminales et quand ces variations pondérales sont positives étudier les modifications his-

tologiques afin d'affirmer s'il s'agit effectivement d'un effet androgène spécifique.

1^o PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

59 rats mâles impubères, de même souche, d'un poids moyen de 47 grammes environ sont castrés. Les animaux sont ensuite laissés au repos pendant 10 jours.

— un lot de 14 rats ne reçoit aucune injection et est observé comme lot témoin,

— un second lot de 10 rats reçoit tous les deux jours pendant 8 jours une injection de 0,5 ou de 1 mg de propionate de testostérone en solution dans 0,1 ml d'huile. Ces animaux sont utilisés comme éléments de comparaison.

— un 3^e lot de 11 rats reçoit une injection unique de 20 mg d'œnantate d'éthinyl-nor-testostérone en solution dans 0,1 ml d'huile.

— un 4^e lot de 12 rats reçoit, dans les mêmes conditions une seule injection de 12,5 ou de 25 mg de caproate d'hydroxy-progestérone.

— enfin, à titre de référence, 12 rats reçoivent 20 mg d'acétate d'éthinyl-nor-testostérone.

Tous les animaux sont sacrifiés le 9^e jour. Les vésicules séminales et la prostate sont disséquées et pesées.

Pour l'examen histologique les vésicules sont fixées dans le liquide alcoolique de Bouin, incluses dans la paraffine et colorées à l'hématéine-éosine.

Les résultats sont rapportés dans le tableau n^o 6.

2^o RÉSULTATS

1) L'O.E.N.T. exerce des effets différents sur la prostate et sur les vésicules séminales :

— au point de vue pondéral : le poids de la prostate est peu modifié puisque l'augmentation n'est que de 13 %, donc sans signification physiologique nette, le poids des vésicules séminales, par contre, est nettement augmenté. 20 mg d'O.E.N.T. le font passer de 8,2 mg à 38,8 mg.

— l'examen histologique montre que les vésicules séminales

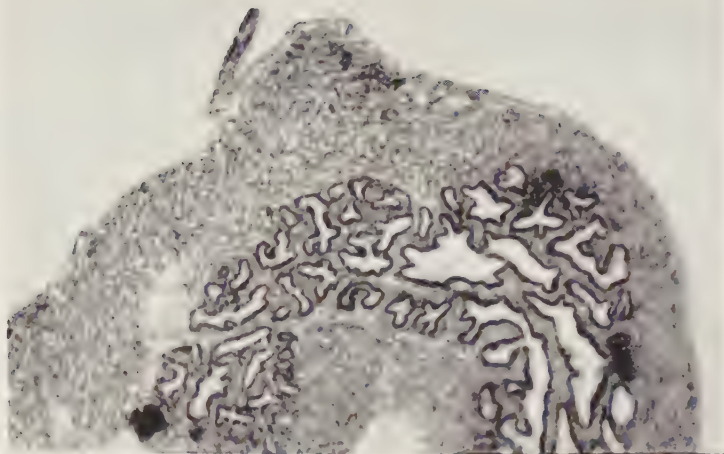


FIG. 9. — Vésicule séminale. Rat témoin castré depuis 19 jours.

sont le siège d'une hypertrophie glandulaire : les tubes occupent la majeure partie de la coupe (photo 10) et l'épithélium est nettement surélevé par rapport aux témoins (photo 9).

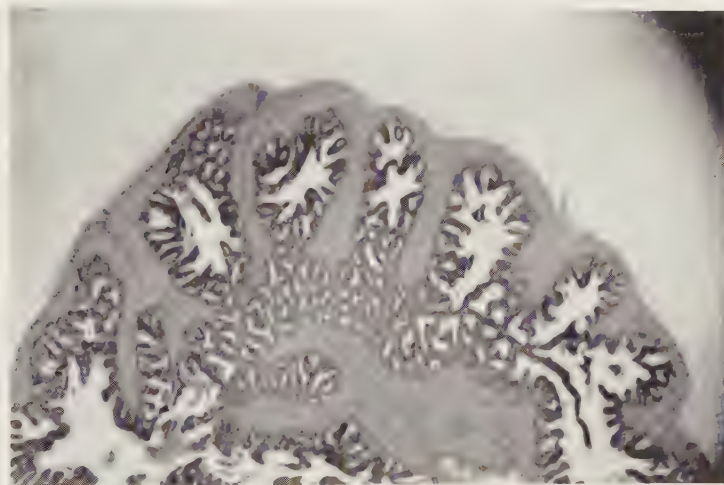


FIG. 10. — Vésicule séminale. O. E. N. T. 20 mg.

Ce corps semble donc exercer une action androgène légère ; elle serait d'environ 1/40 de celle de la testostérone puisque l'aug-

mentation pondérale des vésicules séminales obtenue avec 20 mg d'O.E.N.T. est sensiblement identique à celle obtenue avec 0,5mg de testostérone.

Nature du produit	Dose totale mg	Nombre d'animaux	Poids moyen vésicules mg	Poids moyen prostate mg
0	0	14	8,20	36,25
Testostérone	2	6	111	112,3
Testostérone	4	4	100,4	127,6
O.E.N.T.	20	11	38,8	42,8
A.E.N.T.	20	12	37,1	40,9
C.H.P.	12,5	6	9,2	40,5
C.H.P.	25	6	8,7	39,9

TABLEAU n° 6. — Effets sur la vésicule séminale et la prostate du rat impubère castré : poids moyen des animaux : 47,3 g.

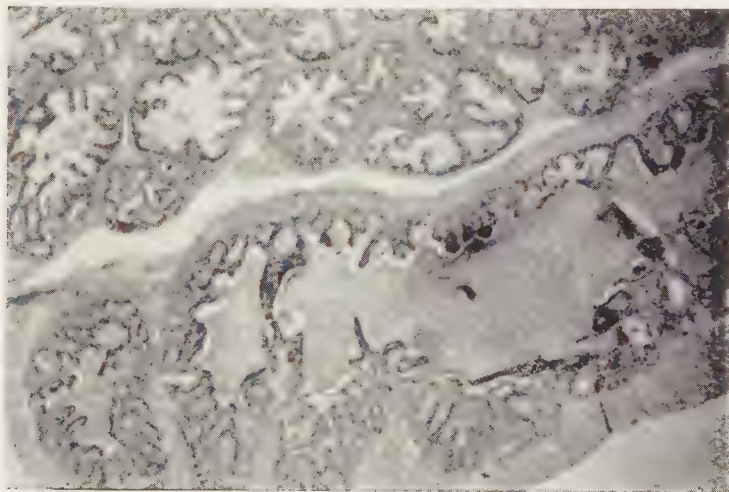


FIG. 11. — Vésicule séminale. Testostérone 2 mg.

2) Le C.H.P., par contre, n'entraîne aucune modification de la prostate ni des vésicules séminales, il est donc dépourvu de toute action androgène.

VII

CONCLUSIONS

1. L'administration de Progestérone nécessite des injections répétées pour réaliser une imprégnation hormonale constante, et cet inconvénient limite l'emploi prolongé de cette hormone en pratique gynécologique et obstétricale.

2. L'utilisation des esters progestatifs-retard synthétisés par Junkmann, et essentiellement représentés par *l'œnantate d'éthinyl-nor-testostérone* et par le *caproate d'hydroxy-progestérone*, paraît apporter une solution au problème de la lutéinothérapie, dans la mesure où ces deux principes exercent une action identique à celle de la Progestérone, où cette action est effectivement retard et aucun inconvénient ne limite leur usage en thérapeutique humaine.

3. Il nous a donc paru intéressant de préciser les effets pharmacodynamiques de ces deux principes sur le tractus génital de la lapine castrée, de la lapine gravide castrée, de la rate gravide castrée et du rat mâle impubère castré.

4. *L'œnantate d'éthinyl-nor-testostérone* exerce une action progestative-retard sur la muqueuse utérine de la lapine castrée, mais il n'assure pas le maintien de la gestation chez la lapine et la rate gravides castrées dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placés. Il est doué, en outre d'une activité androgène faible, mais non négligeable.

5. *Le caproate d'hydroxy-progestérone* exerce une action progestative-retard sur la muqueuse utérine de la lapine castrée à des doses sensiblement identiques aux doses de Progestérone nécessaires pour obtenir le même effet. Il assure le maintien de la gestation chez la lapine et la rate gravides castrées et se comporte

comme un progestatif vrai. Il est enfin dépourvu de toute activité androgène.

6. *Le caproate d'hydroxy-progestérone* peut donc être substitué à la Progestérone dans les indications habituelles de cette hormone et permet d'obtenir des effets permanents avec un nombre d'injections relativement limité.

Vu : le Président de thèse,

M. LACOMME.

Vu : le Doyen,

L. BINET.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLEN W. et CORNER G. — Maintenance of pregnancy in rabbit after very early castration, by corpus luteum extracts. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1930, **27**, p. 403.
2. ARVAY (A. von). — Beiträge zur innersekretorischen Funktion der Placenta. — Endokrin. 1934, **14**, p. 309.
3. ARVAY (A. von). — Über die hormonalen Ursachen den Übertragung. — Ztrbl. f. Gynäk. 1937, **61**, p. 2900.
4. ASDELL (S.A.). — Growth and function of corpus luteum. — Physiol. Rev. 1928, **8**, p. 313.
5. BISHOP (P.F.M.). — Antigonadotrophic and progestogenic effects of 19 norethisterone in relation to dysmennorrhea. — Proc. Roy. Soc. Med. (in print).
6. BOSCHANN (H. W.). — Zur Wirkung des 17 alpha oxyprogesterone-kapronat auf das menschliche Endometrium. — Ärtzl. Wschr. 1954, **9**, p. 589.
7. BOSCHANN (H. W.). — Klinische Ehrfarungen mit 17 alpha oxyprogesterone-17-kapronat. — Geburts. u. Frauenh. 1955, **15**, p. 1070.
8. BOSCHANN (H. W.) et KUR (S.). — Über die Wirkung des 17 Athi-nyl-19-nortestosterone-oenanthats, eines neues Gestagen mit Depotcharakter auf das menschliche Endometrium und das atrophische Vaginalepithel. — Geburts. u. Frauenh. 1957, **17**, p. 928.
9. BOUIN (P.) et ANCEL (P.). — Recherches sur les fonctions du corps jaune gestatif. — J. Physiol. Path. Gén. 1910, **12**, p. 1.
10. BUTENANDT (A.). — Über die stoffliche Charakteriesierung des Keimdrusen hormone : ihre Konstitutionsermittlung und künstliches Herstellung. — Dtsch. Med. Wschr. 1935, **20**, p. 781.
11. CHAMBON (Y.). — Sur le conditionnement endocrinien du déciduome traumatique chez la rate castrée. — C. R. Soc. Biol. 1912, **146**, p. 1095.
12. CLAUBERG (C.). — Die weiblichen Sexualhormone in ihren Beziehung zum genital Zyklus und zum Hypophysenvorderlappen. — J. Springer. édit. Berlin 1933.
13. CLAUBERG (C.) et USTUN (Z.). — Menstruation per os erzeugt. Beweise der Wirksamkeit von Progynon C, einem neuen Follikelhormonderivat und Proluton C, einem neuen Luteohor-

- monpréparat bei peroraler Verabreichung. — Ztrb. f. Gynäk. 1938, **62**, p. 1745.
14. COHEN (M. R.), GOLD (J. J.), FRANCK (R. F.) et DRESSNER (M. H.). — The use of a new long-acting progestational steroid (17 alpha Hydroxyprogesterone caproate) in the therapy of secondary amenorrhea. — Am. J. Obst. Gyn. 1956, **72**, p. 1103.
 15. CORNER (G.) et ALLEN (W.). — Physiology of the corpus luteum. Production of a special uterine reaction by extracts of the corpus luteum. — Am. J. Physiol. 1929, **88**, p. 326.
 16. COURRIER (R.). — La désoxycorticostérone est capable de maintenir la grossesse ou de provoquer l'avortement. — Ann. Endoc. 1939, **1**, p. 533.
 17. COURRIER (R.). — Endocrinologie de la gestation. — Masson et Cie édit. Paris, 1945.
 18. COURRIER (R.). — Cortisone et sexualité femelle. — Ann. Endocr. 1954, **15**, p. 1.
 19. COURRIER (R.) et BENNETZ (H.). — Action de la progestérone purifiée sur la gestation. — C. R. Soc. Biol. 1943, **137**, p. 710.
 20. COURRIER (R.) et COHEN-SOLAL (G.). — Sur les rapports des hormones mâles et femelles, testostérone et folliculine. Etude quantitative de leur antagonisme. — C. R. Soc. Biol. 1947, **124**, p. 925.
 21. COURRIER (R.) et COLONGE (R. M.). — Nouvelles remarques concernant l'effet de l'ovariectomie sur la gestation. — C. R. Ac. Sc. 1950, **230**, p. 1438.
 22. COURRIER (R.) et GROS (G.). — Nouvelles recherches sur l'action du propionate de testostérone chez la femelle. — C. R. Soc. Biol. 1938, **128**, p. 194.
 23. COURRIER (R.) et JOST (A.). — Sur l'analyse quantitative de l'endocrinologie de la gestation chez la lapine. — C. R. Soc. Biol. 1939, **130**, p. 726.
 24. COURRIER (R.) et JOST (A.). — La prègnènilonone assure le maintien de la grossesse chez la lapine. — C. R. Soc. Biol. 1939, **130**, p. 1162.
 25. COURRIER (R.) et JOST (A.). — Sur l'action androgène de la prègnèninolone. — C. R. Soc. Biol. 1939, **130**, p. 1515.
 26. COURRIER (R.) et JOST (A.). — Intersexualité fœtale provoquée par la prègnèninolone au cours de la grossesse. — C. R. Soc. Biol. 1942, **136**, p. 395.
 27. COURRIER (R.) et KEHL (R.). — Sur le besoin hormonal quantitatif chez la lapine gestante castrée. — C. R. Biol. 1938, **128**, p. 188.
 28. COURRIER (R.) et POUMEAU DELILLE (G.). — Antagonisme hormonal entre prègnèninolone et folliculine. — C. R. Soc. Biol. 1941, **135**, p. 1315.

29. DAVIS (M. E.) et WIED (G. L.). — 17 alpha hydroxyprogesterone caproate, a new substance with prolonged progestational activity. A comparison with chemically pure progesterone. — *J. Clin. End. Metab.* 1955, **15**, p. 923.
30. DAVIS (M. E.) et WIED (G. L.). — Long-acting progestational agents. — *Geburtsh. u. Frauenh.* 1957, **17**, p. 916.
31. DAVIS (M. E.) et WIED (G. L.). — 17 alpha hydroxyprogesterone acetate, an effective progestational substance on oral administration. — *J. Clin. End. Metab.* 1957, **17**, p. 47.
32. ELDEN (C. A.). — Effets of two ovarian hormones on castrated human females. — *Endocrin.* 1936, **20**, p. 47.
33. EMMENS (C. W.). — *Hormone Assay.* — Academic Press. edit. N. Y. 1950.
34. EMMENS (C. W.) et PARKES (A. S.). — Some biological properties of anhydrohydroxyprogesterone. — *J. Endocr.* 1939, **1**, p. 323.
35. EMMENS (C. W.) et PARKES (A. S.). — The effects of route of administration on the multiples activities of testosterone and methyltestosterone in different species. — *J. Endocr.* 1939, **1**, p. 332.
36. ENGELH ARDT (E.). — Über die Auswertung eines peroral wirk-same Gelbkörperhormonpräparates bei der Kastrierten Frau. — *Ztrb. f. Gynäk.* 1940, **64**, p. 98.
37. FELS (E.) et SLOTTA (K. H.). — Das rein dargestellte Hormon des Corpus Luteum. — *Klin. Wschr.* 1931, **10**, p. 1639.
38. FERIN (J.). — Découverte d'un stéroïde progestogène très actif chez la femme. — *Ann. Endocr.* 1956, **17**, p. 261.
39. FERIN (J.). — Effets de la méthylœstrénolone sur la croissance staturale. — *Ann. Endocr.* 1958, **19**, p. 569.
40. FERIN (J.) et VANECK (R.). — Effets de la méthylœstrénolone sur la stéroïdogénèse de la femme non enceinte. — *Ann. Endocr.* 1958, **19**, p. 545.
41. FEVOLD (E.), HISAW (F. L.) et LÉONARD (S. L.). — Hormones of the corpus luteum. The separation and purification of three active substances. — *Am. Chim. Soc.* 1932, **54**, p. 254.
42. FRAENKEL (L.). — Neue Experimente zur Funktion des Corpus Luteum. — *Arch. f. Gynäk* 1910, **91**, p. 705.
43. GARCIA (C. R.), PINCUS (C. G.) et ROCK (J.). — Effects of three nor steroids on human ovulation and menstruation. — *Am. J. Obst. Gyn.* 1958, **75**, p. 82.
44. GREENBLATT (R. B.). — The progestational activity of 17 ethinyl 19 nortestosterone. — *J. Clin. Endocr. Metab.* 1956, **16**, p. 869.
45. GREENBLATT (R. B.) et JUNGCK (E. C.). — Delay of menstruation with norethindrone, an orally given progestational compound. — *J. Am. Med. Ass.* 1958, **166**, p. 1461.

46. GRUNWALDT (E.) et BATES (T.). — Non adrenal female pseudohermaphroditism after administration of testosterone to mother during pregnancy. — *Pediatrics*. 1957, **20**, p. 503.
47. GREENE (R. B.) et BURRILL (M. W.). — Maintenance of pregnancy in the castrated pregnant rat with androgens. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1939, **42**, p. 585.
48. HAIN (A. M.). — Oestrogenic and androgenic substances in advanced pregnancy. — *Quart. J. Exp. Physiol.* 1939, **29**, p. 139.
49. HAMBLIN (E. C.), CUYLER (W. K.) et HIRST (D. W.). — Studies of urinary excretion of progestin following oral administration of pregnenolone 3 or 17 one. — *Endocrin.* 1940, **27**, p. 35.
50. HAMMOND (J.) et MARSHALL (F. H. A.). — Reproduction in the rabbit. — Oliver and Boyd edit. Londres 1925.
51. HARTMANN (G. C.). — Menstruation inhibiting action of testosterone. — *Proceed. Soc. Exp. Biol. Med.* 1937, **37**, p. 87.
52. HATERIUS (H.). — Oophorectomy and maintenance of the pregnancy in the rat. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1935, **33**, p. 101.
53. HAYLES (A. B.) et NOLAN (R. B.). — Report of case infant born of mother receiving methyltestosterone during pregnancy. — *Proceed. Staff. Meet. Mayo Clin.* 1957, **32**, p. 41.
54. HECKEL (G. P.) et ALLAN (W. M.). — Inhibition of parturition in the rabbit by injection of oestrogenic hormone. — *Am. J. Physiol.* 1938, **123**, p. 95.
55. HECKEL (G. P.) et ALLAN (W. M.). — Prolongation of pregnancy in rabbit by injection of progesterone. — *Am. J. Obst. Gyn.* 1938, **35**, p. 131.
56. HERTZ (R.), TULLNER (W.) et RAFFELT (E.). — Progestational activity of orally administered 17 alpha ethinyl 19 nortestosterone. — *Endocrin.* 1954, **54**, p. 228.
57. HINGLAIS (H. et M.). — Emploi de la lapine adulte castrée pour le dosage de la progestérone. — *C. R. Soc. Biol.* 1950, **144**, p. 903.
58. HILLMAN (D. A.). — Fetal masculinization with maternal progesterone therapy. — *Canad. Med. Ass. J.* 1959, **80**, p. 200.
59. HISAW (F. L.) et VELARDO (J. J.). — Influence of a potentiator of oestrogens in the inhibition of progesterone in development of deciduomata. — *Endocrin.* 1954, **54**, p. 409.
60. HODGKINSON (C. P.), IGNA (E. J.) et BUKEAVICH (A. P.). — High potency progestational agents in human pregnancy. — *Ann. of the N. Y. acad. of Sc.* 1958, **71**, p. 753.
61. HOFFMANN (F.). — Über die Wirkung des Nebennierenrindenhormon (corticosteron) auf das weibliche Genitale. — *Ztrbl. f. Gynäk.* 1938, **62**, p. 2694.

62. INHOFFEN (H. H.) et HOHLWEG (W.). — Neue per os wirksame weibliche Keimdrusenhormon Derivat. — Naturwis. 1938, **236**, p. 504.
63. JUNKMANN (K.). — Substances androgènes à effet retard. — Arch. f. Exp. Path. u. Pharmak. 1952, **215**, p. 85.
64. JUNKMANN (K.). — Über protrahiert wirksame Gestagene. — Arch. f. Exp. Path. u. Pharmak. 1954, **233**, p. 244.
65. KAISER (R.). — Über die progestative Wirkung von 19 nortestosteronverbindungen bei oraler Verabreichung. — Geburts. u. Frauenh. 1957, **17**, p. 24.
66. KAUFFMANN (C.). — Menstruation durch künstliches Corpus Luteum Hormon. — Klin. Wschr. 1935, **22**, p. 778.
67. KAUFMANN (C.). — Echte menstruelle Blütung bei Kastrierten nach Zufuhr von Follikel und Corpus Luteum Hormon. — Klin. Wschr. 1933, **12**, p. 217.
68. KEHL (R.). — Contribution à l'endocrinologie ovarienne de la grossesse. — Th. Méd. Alger 1934.
69. KLEIN (M.). — Le corps jaune de grossesse. — Th. Méd. Strasb. 1934.
70. KLEIN (M.). — Action analogue du propionate de testostérone et de la progestérone sur les transformations progestatives de l'utérus de la lapine. — C. R. Soc. Biol. 1938, **137**, p. 915.
71. KLEIN (M.). — Prolongation artificielle de la durée du corps jaune de grossesse chez la lapine. — C. R. Soc. Biol. 1939, **130**, p. 929.
73. KLEIN (M. et L.). — L'action de l'hormone du corps jaune sur la muqueuse utérine et sur le muscle utérin de la lapine est une action spécifique. — C. R. Soc. Biol. 1933, **114**, p. 1044.
73. KLEIN (M.) et PARKES (A. S.). — The progesterone-like action of testosterone and certain related compounds. — Proceed. Roy. Soc. B. 1937, **121**, p. 575.
74. KNAUS (H.). — Zur Physiologie des Corpus Luteum. — Arch. f. Gynäk. 1930, **141**, p. 374. — 1930, **141**, p. 395.
75. KNÖRR (K.). — Bisherige Erfahrungen bei der oralen Anwendung neuer Substanzen mit progestative Aktivität (Nortestosteron-Derivate). — Die Medizin. 1957, **51**, p. 1898.
76. KORENCHEVSKY (V.) et HALL (K.). — Bisexual and co-operative properties of sex-hormons shown by histological investigations of sex-organs of female rat treated with this hormones. — J. Path. Bacter. 1937, **45**, p. 681.
77. LANGECKER (H.). — Das Schicksal des 17 alpha oxyprogesterones und seines 17 capronates im menschlichen Organismus. — Arch. f. Path. u. Pharmak. 1955, **225**, p. 309.

78. LANGECKER (H.) et PRESCHER (W.). — Das Schicksal von 17 alpha oxyprogesteron im menschlichen Organismus. — Arch. f. Exp. Path. u. Pharmak. 1954, **223**, p. 306.
79. LAURITZEN (C.). — Zur Wirkung des Äthinylnortestosterons auf die Basaltemperatur in der Schwangerschaft. — Geburtsh. u. Frauenh. 1957, **17**, p. 807.
80. LAUTERWEIN (C.). — Perorale Progesterontherapie. — Ztrbl. f. Gynäk. 1940, **64**, p. 108.
81. LÉONARD (S. L.), HISAW (F. L.) et FEVOLD (M. L.). — Further studies of the follicular corpus luteum hormone relationship in the rabbit. — Am. J. Physiol. 1932, **100**, p. 111.
82. LIPSCHUTZ (A.), JADRIJEVIC (D.), MARDONES (E.), FIGUEROA (S.) et GIRARDI (S.). — Comparative antioestrogenic potencies of progesterone and esterified 17 alphahydroxyprogesterone in the guinea pig. — J. Endocrin. 1957, **15**, p. 248.
83. LOEB (L.). — Über die experimentelle Erzeugung von Knoten von Decidualgewehr in dem Uterus des Meerschweinchens nach stattgefundener Copulation. — Zbl. f. Allg. Path. 1907, **18**, p. 563.
84. Mac GINTY (D. A.) et DJERASSI (C.). — Some biological properties of 19-nor-17-alpha-ethinyltestosterone. — Ann. N. Y. Acad. Sc. 1958, **71**, p. 500.
85. Mac PHAIL (M. K.). — The Assay of Progestin. — J. Physiol. 1934, **83**, p. 145.
86. MORICARD (F.). — Hormonologie sexuelle humaine. — Masson et Cie edit. Paris, 1943.
87. NELLHAUS (G.). — Artificially induced female pseudohermaphroditis. — New. Eng. J. Med. 1958, **258**, p. 935.
88. NETTER (A.), LAMBERT (A.) et LUMBROSO (P.). — Effets progestatifs de la méthyl-œstrénolone. — C. R. Soc. Fr. Gyn. 9 déc. 1957.
89. NILLSON (L.) et SÖDERJELM (L.). — Female non adrenal pseudohermaphrodism. — Acta Poediat. 1958, **47**, p. 603.
90. OVERHEEK (G.) et de VISSER (J.). — A new substance with progestational activity. — Acta Endocrin. 1956, **22**, p. 318.
91. PARKES (A. S.). — Role of corpus luteum in maintenance of pregnancy. — J. Physiol. 1928, **65**, 341.
92. PEETERS (F.), VAN ROY (M.) et PUNDEL (J. P.). — Un nouveau test cyto-hormonal permettant le diagnostic de menace d'avortement irréversible ou de rétention d'œuf mort, sur frottis vaginal, après administration perlinguale de méthyl-œstrénolone. — Bull. Soc. Roy. Bel. Gyn. Obst. 1959, **29**, p. 42.

93. PINCUS (G.), CHANG (M. L.), ZARROW (M. X.), HAFEZ (E. S. E.) et MERRILL (A.). — Studies of the biological activity of certain nor-steroids in female animals. — *Endocrin.* 1956, **59** p. 695.
94. PINCUS (G.) et WERTHESSEN (N. I.). — The maintenance of embryo-life in ovariectomised rabbits. — *Am. J. Physiol.* 1938, **124**, p. 484.
95. PORTES (L.), SIMONNET (H.) et ROBEY (M.). — Absence d'élimination urinaire de prégnandiol au cours d'un cycle artificiel. — *Ann. Endocr.* 1943, **4**, p. 122.
96. PORTES (L.), SIMONNET (H.) et ROBEY (M.). — Substitution de la désoxycorticostérone à la progestérone au cours d'un cycle artificiel; règles, réaction progestationnelle, absence d'élimination de prégnandiol. — *Ann. Endocr.* 1943, **4**, p. 123.
97. PORTES (L.) et VARANGOT (J.). — Considérations sur la menstruation artificielle par injection de benzoate d'œstradiol et de progestérone. — *Pres. Méd.* 1941, **55**, p. 691.
98. POTS (P.). — Traitement par la progestérone des hémorragies fonctionnelles. — *Ztrb. f. Gynäk.* 1955, **77**, p. 1754.
99. POTS (P.). — Testierung der peroralen Gestagen-wirkung von Ethinyl-nor-testosteronacetat. — *Klin. Wschr.* 1958, **17**, p. 824.
100. REIFENSTEIN (E. C. jr.). — Introduction of marked as well as prolonged biological activity by esterification. — *Fert. Ster.* 1957, **8**, p. 50
101. REYNOLDS (S. R. M.). — *Physiology of the uterus.* — 2d edit. P. B. Hoeber. N. Y. 1949.
102. ROBEY (M.), PIAUX (G.) et DUFLoux (C.). — Etude expérimentale des progestatifs-retard de synthèse (1^{re} partie). — *Gyn. Obst.* 1959, **58**, p. 253.
103. ROBEY (M.), PIAUX (G.) et DUFLoux (C.). — Etude expérimentale de certains progestatifs-retard de synthèse. — XVIII^e Cong. Soc. Obst. Gyn. Lg. Fr. Paris 1959.
104. ROBEY (M.), PIAUX (G.) et DUFLoux (C.). — Effets du caproate d'hydroxyprogestérone sur la vésicule séminale du rat impubère castré. — *Soc. Gyn. Obst. Paris. Juil.* 59.
105. ROBSON (J. M.). — Uterine change in experimental abortion and their relations to parturition. — *J. Physiol.* 1936, **86**, p. 171.
106. ROBSON (J. M.). — Comparison of the amounts of progesterone and desoxycorticosterone acetate needed to produce certain progesterone-like action. — *J. Physiol.* 1939, **96**, p. 21.
107. ROCK (J.), GARCIA (C. R.) et PINCUS (G.). — Synthetic progestins in the normal menstrual cycle. — *Rec. Progr. Horm. Res.* 1957, **13**, p. 323.

108. ROCK (J.), PINCUS (G.) et GARCIA (C. R.). — Effets of certain 19 nor steroïds on the normal human menstrual cycle. — *Science* 1956, **124**, p. 891.
109. ROTSHILD (I.) et MEYER (R. K.). — Maintenance of pregnancy in castrated rats by means of progesterone. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1940, **44**, p. 402.
110. SAINTON (P.), SIMONNET (H.) et BROUHA (L.). — *Endocrinologie clinique thérapeutique et expérimentale.* — Masson édit. Paris 1952.
111. SALA (G.), CAMERINO (B.) et CAVALLERO (C.). — Progestational activity of 6 alpha methyl-17 alpha-hydroxyprogesterone acetate. — *Acta Endoc.* 1958, **29**, p. 508.
112. SALHANICK (H. A.), HOLMSTROM (E. G.) et ZARROW (M. X.). — Biological activity of 17 alpha hydroxyprogesterone in the mouse, rabbit and human being. — *J. Clin. End. Metab.* 1957, **17**, p. 667.
113. SAUNDERS (F. J.) et DRILL (V. A.). — The myotrophic and androgenic effects of 17 ethyl-19-nortestosterone and related compounds. — *Endocr.* 1956, **58**, p. 567.
114. SAVI (C.) et CIGACA (G.). — Die pharmakologische und therapeutische Wirksamkeit eines synthetischen peroralem aktiven Gestagens. — *Arzneim. Forsch. (Drug. Res.)* 1958, **8**, p. 210.
115. SCIPIADES (E.). — Effects of testosterone upon the course of pregnancy in unoperated and castrated rats. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1937, **37**, p. 242.
116. SELYE (H.), COLLIP (J. B.) et THOMSON (D. L.). — Endocrine interrelations during pregnancy. — *Endocrin.* 1935, **19**, p. 151.
117. SIMONNET (H.). — Le rôle de l'hormone folliculaire en physiologie normale et pathologique. — Thèse Méd. Paris 1936.
118. SIMONNET (H.) et ROBEY (M.). — Le corps jaune. — Masson édit. Paris 1939.
119. SIMONNET (H.) et ROBEY (M.). — Les androgènes. — Masson édit. Paris 1941.
120. SIMONNET (H.), ROBEY (M.) et PIAUX (G.). — Etude expérimentale de l'avortement endocrinien. — *Suppl. Sem. Hop. (Pathol. Biol.)* 1955, **1**, p. 1.
121. SNYDER (F.). — The prolongation of pregnancy and complications of parturition in the rabbit following induction of ovulation near term. — *Bull. J. Hopkins Hosp.* 1934, **54**, p. 1.
122. STAEMMLER (H. J.) et LAURITZEN (C.). — Beitrag zur oralen Hormonbehandlung funktioneller Uterusblutungen. — *Die Mediz.* 1957, **51**, p. 1894.

123. SWYER (G. I. M.). — Clinical evaluation of progestational activity of certain 19 nor-steroids. — *J. Endocrin.* 1959, **18**, V.
124. TRONCONI (G.). — Sugli attributi progestazionali del 17 alfa-etinil-19-nortestosterone. — *Ann. Ostet. Ginec.* 1958, **80**, p. 283.
125. TSCHERNE (E.). — Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Übertragung. — *Arch. f. Gynäk.* 1938, **62**, p. 1122.
127. TULLNER (W.), et RAFFELT (R.). — High progestational activity of 19 nor-progesterone. — *Endocrin.* 1953, **52**, p. 359.
128. TULLNER (W.), HERTZ (R.) et RAFFELT (E.). — A comparison of the biological action of allopregnane 21 ol 3-20 dione acetate and progesterone. — *Endocrin.* 1954, **55**, p. 762.
129. VARANGOT (J.). — *Hormonothérapie Gynécologique*. — Masson édit. Paris 1942.
130. VAN HEUVERSWEYN (J.), COLLINS (V. J.), WILLIAMS (W. L.) et GARDNER (W. U.). — The progesterone-like activity of desoxycorticosterone. — *Proceed. Soc. Exp. Biol. Med.* 1939, **41**, p. 552.
131. WASCHKE (G.). — Das Primolut N (17 äthinyl-19-nortestosteron) in der Frauenheilkunde. — *Ärtzl. Wschr.* 1958, **37**, p. 821.
132. WIED (G. L.), DEL SOL (J. R.) et DARGAN (A. M.). — Androgenic substances tested on the highly proliferated vaginal epithelium of surgical castrates. — *Am. J. Obst. Gyn.* 1958, **75**, p. 289.
133. WIED (G. L.), DEL SOL (J. R.) et DARGAN (A. M.). — Progestational substances tested on the highly proliferated vaginal epithelium of surgical castrates. — *Am. J. Obst. Gyn.* 1958, **75**, p. 98.
134. WILKINS (L.), JONES (H. W.), HOLMAN (G. H.) et STEMPEL (R. S. jr). — Masculinization of the female fetus associated with administration of progestin during gestation : non adrenal female pseudo-hermaphroditism. — *J. Clin. Endocr. Metab.* 1958, **18**, p. 559.
135. ZARROW (M. X.), NEHER (G. M.), LAZOWASEM (E. A.) et SALHANICK (H. A.). — Biological activity of certain progesterone-like compounds as determined by the Hooker-Forbes bio-assay. — *J. Clin. Endocr. Metab.* 1957, **17**, p. 658.
136. ZONDECK (B.) et ROZIN (S.). — Uterine hemorrhage induced by oral administration of pregnenolone. — *Lancet* 1939, **236**, p. 504.

